

Aus dem Institut für Anatomie
der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. A. Wree

Multiple Veränderungen der Rezeptorbindungsstellen in den Strukturen der Basalganglienschleife von Hemiparkinson-Ratten

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Sara Maria van Bonn, geb. am 19.04.1994 in Wismar

Rostock, Dezember 2017

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Wree (Institut für Anatomie, Universität Rostock)
2. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Storch (Klinik für Neurologie, Universität Rostock)
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Zilles (Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Forschungszentrum Jülich)

Eröffnung des Promotionsverfahrens: 29.01.2018

Datum der Verteidigung: 11.12.2018

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	- 5 -
Tabellenverzeichnis.....	- 5 -
Diagrammverzeichnis.....	- 5 -
Abkürzungsverzeichnis.....	- 10 -
Zusammenfassung.....	- 12 -
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen zum Krankheitsbild Morbus Parkinson.....	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese	1
1.1.2 Symptomatik	3
1.1.3 Therapeutische Optionen	4
1.2 Verschaltung der Basalganglien und deren Rolle beim Morbus Parkinson	4
1.3 6-OHDA-Modell des Morbus Parkinson	6
1.4 Rezeptoren	7
1.4.1 M ₂ -Rezeptor	7
1.4.2 nACh-Rezeptor	7
1.4.3 D ₂ /D ₃ -Rezeptor.....	7
1.4.4 GABA _A -Rezeptor.....	8
1.4.5 α ₁ -Rezeptor	8
1.4.6 α ₂ -Rezeptor	8
1.4.7 5-HT _{2A} -Rezeptor.....	9
1.4.8 AMPA-Rezeptor	9
1.5 Fragestellung.....	10
2 Material und Methoden.....	11
2.1 Verwendete Tiere	11
2.2 Untersuchungsgruppen.....	11
2.3 Narkose der Tiere	11
2.4 Unilaterale Läsion durch Injektion von 6-OHDA	11
2.5 Tötung der Tiere und Fixierung der Gehirne	13
2.6 Anfertigung der Kryostatschnittserien	14
2.7 Rezeptorautoradiographie	14
2.7.1 Bindungsprotokoll.....	14
2.7.2 Filmbelichtung- und entwicklung.....	16
2.7.3 Digitalisierung der Autoradiogramme	16
2.8 Auswertungsstrategien	16

2.8.1	Auswertung der Rezeptorautoradiogramme mit MCID	16
2.8.2	Berechnung der Rezeptordichten aus den mittleren Grauwerten.....	20
2.8.3	Grafische Darstellung	21
2.8.4	Statistik	21
3	Ergebnisse	21
3.1	M ₂ -Rezeptoragonist – [³ H]-Oxotremorin	21
3.2	M ₂ -Rezeptorantagonist – [³ H]-AF-DX 384	21
3.3	nACh-Rezeptoragonist – [³ H]-Epibatidin	22
3.3.1	Cingulärer Cortex	22
3.3.2	Motorischer Cortex	23
3.3.3	Somatosensorischer Cortex	25
3.3.4	Striatum.....	26
3.3.5	Nucleus accumbens	28
3.3.6	Globus pallidus.....	29
3.3.7	Substantia nigra pars compacta	31
3.3.8	Nucleus subthalamicus	32
3.3.9	Laterale Habenularkerne	34
3.3.10	Formatio reticularis.....	35
3.4	D ₂ /D ₃ -Rezeptorantagonist – [³ H]-Fallyprid	36
3.4.1	Somatosensorischer Cortex	37
3.4.2	Striatum.....	38
3.4.3	Nucleus accumbens	40
3.4.4	Globus pallidus.....	41
3.4.5	Substantia nigra pars compacta	43
3.4.6	Tuberculum olfactorium.....	44
3.5	GABA _A -Rezeptorantagonist – [³ H]-Muscimol	46
3.5.1	Striatum.....	46
3.5.2	Nucleus accumbens	48
3.5.3	Globus pallidus.....	49
3.6	α ₁ -Rezeptorantagonist – [³ H]-Prazosin.....	51
3.7	α ₂ -Rezeptoragonist – [³ H]-UK 14,304.....	51
3.8	5-HT _{2A} -Rezeptorantagonist – [³ H]-Ketanserin	51
3.8.1	Striatum.....	51
3.8.2	Nucleus accumbens	53
3.8.3	Substantia nigra pars compacta	54
3.8.4	Nucleus subthalamicus	56

3.8.5	Clastrum.....	57
3.9	AMPA-Rezeptoragonist – [³ H]-AMPA.....	59
4	Diskussion.....	59
4.1	M ₂ -Rezeptor.....	59
4.2	nACh-Rezeptor	61
4.3	D ₂ /D ₃ -Rezeptor	63
4.4	GABA _A -Rezeptor	65
4.5	α ₁ -Rezeptor	66
4.6	α ₂ -Rezeptor	68
4.7	5-HT _{2A} -Rezeptor	69
4.8	AMPA-Rezeptor.....	71
4.9	Ausblick	73
5	Literaturverzeichnis	- 15 -
6	Textanhang	- 28 -
6.1	M ₂ -Rezeptoragonist – [³ H]-Oxotremorin.....	- 28 -
6.1.1	Striatum.....	- 28 -
6.1.2	Nucleus accumbens.....	- 29 -
6.1.3	Globus pallidus.....	- 30 -
6.1.4	Substantia nigra pars compacta	- 32 -
6.2	M ₂ -Rezeptorantagonist – [³ H]-AF-DX 384	- 33 -
6.2.1	Striatum.....	- 33 -
6.2.2	Nucleus accumbens.....	- 35 -
6.2.3	Globus pallidus.....	- 36 -
6.2.4	Substantia nigra pars compacta	- 37 -
6.3	α ₁ -Rezeptorantagonist – [³ H]-Prazosin.....	- 39 -
6.3.1	Cingulärer Cortex	- 39 -
6.3.2	Motorischer Cortex.....	- 40 -
6.3.3	Somatosensorischer Cortex	- 42 -
6.3.4	Striatum.....	- 43 -
6.3.5	Nucleus accumbens.....	- 44 -
6.3.6	Globus pallidus.....	- 46 -
6.3.7	CA1 des Hippocampus.....	- 47 -
6.3.8	Gyrus dentatus.....	- 48 -
6.3.9	Substantia nigra pars compacta	- 50 -
6.3.10	Nucleus subthalamicus	- 51 -
6.4	α ₂ -Rezeptoragonist – [³ H]-UK 14,304.....	- 52 -

6.4.1	Cingulärer Cortex	- 52 -
6.4.2	Motorischer Cortex	- 54 -
6.4.3	Somatosensorischer Cortex	- 55 -
6.4.4	Striatum.....	- 57 -
6.4.5	Nucleus accumbens	- 58 -
6.4.6	Globus pallidus.....	- 60 -
6.4.7	Substantia nigra pars compacta	- 61 -
6.5	AMPA-Rezeptoragonist – [³ H]-AMPA.....	- 63 -
6.5.1	Striatum.....	- 63 -
6.5.2	Nucleus accumbens	- 64 -
6.5.3	Globus pallidus.....	- 66 -
6.5.4	Tuberculum olfactorium.....	- 67 -
7	Bild- und Tabellenanhang.....	- 69 -
8	Veröffentlichungen	- 75 -
9	Thesen.....	- 76 -
	Selbständigkeitserklärung	- 77 -
	Danksagung	- 78 -
	Lebenslauf.....	- 79 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „The Parkinson's Complex“.....	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung der funktionellen Organisation der Basalganglien .	6
Abbildung 3: Apparatur für stereo-taktische Operationen an Ratten	12
Abbildung 4: Dorsale und laterale Ansicht eines Rattenschädels	12
Abbildung 5: Laterale (A) und dorsale (B) Ansicht auf ein transparentes Rattenhirnmodel .	13
Abbildung 6: Kalibrierungstabelle mit Standardkalibrierungswerten und die daraus konzipierte Kalibrierungskurve in MCID	17
Abbildung 7: Schnitte einer Autoradiogrammserie mit jeweiliger Umrandung der ROI und Abgrenzung von Artefakten ($[^3\text{H}]$ -Oxotremorin, Tier 565).....	19
Abbildung 8: Auflistung der Ligandenkonzentrationen aller Regionen in den sieben Sektionen eines Rezeptors in einer von MCID erstellten Ergebnistabelle	20
Abbildung 9: Autoradiographische Bilder von rostral nach kaudal (Teil 1)	- 69 -
Abbildung 10: Autoradiographische Bilder von rostral nach kaudal (Teil 2).....	- 70 -
Abbildung 11: Autoradiographische Bilder von rostral nach kaudal (Teil 3).....	- 71 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der in dieser Arbeit verwendeten radioaktiv markierten Liganden	15
Tabelle 2: Auflistung der gemessenen Regionen pro Ligand	18
Tabelle 3: Einteilung der Versuchstiere	- 72 -
Tabelle 4: Rezeptorspezifische Inkubationsbedingungen der titriummarkierten Liganden	- 72 -
Tabelle 5: Experimentell ermittelte Konstanten der zehn verschiedenen Liganden	- 73 -
Tabelle 6: Auflistung der mittleren flächengewichteten RD von K und L aller Rezeptoren (MW \pm SD)	- 74 -

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Darstellung der nACh-RD von K und L im CG	23
Diagramm 2: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CG	23
Diagramm 3: Darstellung der relativen nACh-RD im CG	23
Diagramm 4: Darstellung der nACh-RD von K und L im M	24
Diagramm 5: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im M	24
Diagramm 6: Darstellung der relativen nACh-RD im M	25
Diagramm 7: Darstellung der nACh-RD von K und L im S	26
Diagramm 8: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im S	26
Diagramm 9: Darstellung der relativen nACh-RD im S	26
Diagramm 10: Darstellung der nACh-RD von K und L im CPu	27
Diagramm 11: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit Alters im CPu	27
Diagramm 12: Darstellung der relativen nACh-RD im CPu	28
Diagramm 13: Darstellung der nACh-RD von K und L im AcB	29
Diagramm 14: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im AcB	29
Diagramm 15: Darstellung der relativen nACh-RD im AcB	29
Diagramm 16: Darstellung der nACh-RD von K und L im GP	30

Diagramm 17:	Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im GP	30
Diagramm 18:	Darstellung der relativen nACh-RD im GP	31
Diagramm 19:	Darstellung der nACh-RD von K und L in der SNc.....	32
Diagramm 20:	Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit in der SNc	32
Diagramm 21:	Darstellung der relativen nACh-RD in der SNc	32
Diagramm 22:	Darstellung der nACh-RD von K und L im STh	33
Diagramm 23:	Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im STh.....	33
Diagramm 24:	Darstellung der relativen nACh-RD im STh	34
Diagramm 25:	Darstellung der nACh-RD von K und L im LHb	34
Diagramm 26:	Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im LHb.....	35
Diagramm 27:	Darstellung der relativen nACh-RD im LHb	35
Diagramm 28:	Darstellung der nACh-RD von K und L in der fr	36
Diagramm 29:	Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit in der fr	36
Diagramm 30:	Darstellung der relativen nACh-RD in der fr.....	36
Diagramm 31:	Darstellung der D ₂ /D ₃ -RD von K und L im S	37
Diagramm 32:	Darstellung der D ₂ /D ₃ -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im S.....	38
Diagramm 33:	Darstellung der relativen D ₂ /D ₃ -RD im S.....	38
Diagramm 34:	Darstellung der D ₂ /D ₃ -RD von K und L im CPu.....	39
Diagramm 35:	Darstellung der D ₂ /D ₃ -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CPu	39
Diagramm 36:	Darstellung der relativen D ₂ /D ₃ -RD im CPu	39
Diagramm 37:	Darstellung der D ₂ /D ₃ -RD von K und L im AcB	40
Diagramm 38:	Darstellung der D ₂ /D ₃ -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im AcB.....	41
Diagramm 39:	Darstellung der relativen D ₂ /D ₃ -RD im AcB.....	41
Diagramm 40:	Darstellung der D ₂ /D ₃ -RD von K und L im GP.....	42
Diagramm 41:	Darstellung der D ₂ /D ₃ -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im GP	42
Diagramm 42:	Darstellung der relativen D ₂ /D ₃ -RD im GP	42
Diagramm 43:	Darstellung der D ₂ /D ₃ -RD von K und L in der SNc.....	43
Diagramm 44:	Darstellung der D ₂ /D ₃ -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit in der SNc	44
Diagramm 45:	Darstellung der relativen D ₂ /D ₃ -RD in der SNc	44
Diagramm 46:	Darstellung der D ₂ /D ₃ -RD von K und L im Tul.....	45
Diagramm 47:	Darstellung der D ₂ /D ₃ -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im Tul	45
Diagramm 48:	Darstellung der relativen D ₂ /D ₃ -RD im Tul	46
Diagramm 49:	Darstellung der GABA _A -RD von K und L im CPu	47
Diagramm 50:	Darstellung der GABA _A -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit ... im CPu	47
Diagramm 51:	Darstellung der relativen GABA _A -RD im CPu.....	47
Diagramm 52:	Darstellung der GABA _A -RD von K und L im AcB	48

Diagramm 53:	Darstellung der GABA _A -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit ... im AcB.....	49
Diagramm 54:	Darstellung der relativen GABA _A -RD im AcB.....	49
Diagramm 55:	Darstellung der GABA _A -RD von K und L im GP.....	50
Diagramm 56:	Darstellung der GABA _A -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit ... im GP.....	50
Diagramm 57:	Darstellung der relativen GABA _A -RD im GP.....	51
Diagramm 58:	Darstellung der 5-HT _{2A} -RD von K und L im CPu.....	52
Diagramm 59:	Darstellung der 5-HT _{2A} -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CPu.....	52
Diagramm 60:	Darstellung der relativen 5-HT _{2A} -RD im CPu.....	53
Diagramm 61:	Darstellung der 5-HT _{2A} -RD von K und L im AcB.....	54
Diagramm 62:	Darstellung der 5-HT _{2A} -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im AcB.....	54
Diagramm 63:	Darstellung der relativen 5-HT _{2A} -RD im AcB.....	54
Diagramm 64:	Darstellung der 5-HT _{2A} -RD von K und L in der SNc.....	55
Diagramm 65:	Darstellung der 5-HT _{2A} -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit in der SNc.....	55
Diagramm 66:	Darstellung der relativen 5-HT _{2A} -RD in der SNc.....	56
Diagramm 67:	Darstellung der 5-HT _{2A} -RD von K und L im STh.....	57
Diagramm 68:	Darstellung der 5-HT _{2A} -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im STh.....	57
Diagramm 69:	Darstellung der relativen 5-HT _{2A} -RD im STh.....	57
Diagramm 70:	Darstellung der 5-HT _{2A} -RD von K und L im Cl.....	58
Diagramm 71:	Darstellung der 5-HT _{2A} -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im Cl.....	58
Diagramm 72:	Darstellung der relativen 5-HT _{2A} -RD im Cl.....	59
Diagramm 73:	Darstellung der M ₂ -RD von K und L im CPu.....	- 28 -
Diagramm 74:	Darstellung der M ₂ -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CPu.....	- 28 -
Diagramm 75:	Darstellung der relativen M ₂ -RD im CPu.....	- 29 -
Diagramm 76:	Darstellung der M ₂ -RD von K und L im AcB.....	- 30 -
Diagramm 77:	Darstellung der M ₂ -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im AcB.....	- 30 -
Diagramm 78:	Darstellung der relativen M ₂ -RD im AcB.....	- 30 -
Diagramm 79:	Darstellung der M ₂ -RD von K und L im GP.....	- 31 -
Diagramm 80:	Darstellung der M ₂ -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im GP.....	- 31 -
Diagramm 81:	Darstellung der relativen M ₂ -RD im GP.....	- 32 -
Diagramm 82:	Darstellung der M ₂ -RD von K und L in der SNc.....	- 33 -
Diagramm 83:	Darstellung der M ₂ -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit in der SNc.....	- 33 -
Diagramm 84:	Darstellung der relativen M ₂ -RD in der SNc.....	- 33 -
Diagramm 85:	Darstellung der M ₂ -RD von K und L im CPu.....	- 34 -
Diagramm 86:	Darstellung der M ₂ -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CPu.....	- 34 -
Diagramm 87:	Darstellung der relativen M ₂ -RD im CPu.....	- 34 -
Diagramm 88:	Darstellung der M ₂ -RD von K und L im AcB.....	- 35 -

Diagramm 89: Darstellung der M_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im AcB.....	- 36 -
Diagramm 90: Darstellung der relativen M_2 -RD im AcB.....	- 36 -
Diagramm 91: Darstellung der M_2 -RD von K und L im GP.....	- 37 -
Diagramm 92: Darstellung der M_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im GP.....	- 37 -
Diagramm 93: Darstellung der relativen M_2 -RD im GP.....	- 37 -
Diagramm 94: Darstellung der M_2 -RD von K und L in der SNc.....	- 38 -
Diagramm 95: Darstellung der M_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
in der SNc.....	- 38 -
Diagramm 96: Darstellung der relativen M_2 -RD in der SNc.....	- 39 -
Diagramm 97: Darstellung der α_1 -RD von K und L im CG.....	- 40 -
Diagramm 98: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im CG.....	- 40 -
Diagramm 99: Darstellung der relativen α_1 -RD im CG.....	- 40 -
Diagramm 100: Darstellung der α_1 -RD von K und L im M.....	- 41 -
Diagramm 101: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im M.....	- 41 -
Diagramm 102: Darstellung der relativen α_1 -RD im M.....	- 41 -
Diagramm 103: Darstellung der α_1 -RD von K und L im S.....	- 42 -
Diagramm 104: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im S.....	- 42 -
Diagramm 105: Darstellung der relativen α_1 -RD im S.....	- 43 -
Diagramm 106: Darstellung der α_1 -RD von K und L im CPu.....	- 44 -
Diagramm 107: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im CPu.....	- 44 -
Diagramm 108: Darstellung der relativen α_1 -RD im CPu.....	- 44 -
Diagramm 109: Darstellung der α_1 -RD von K und L im AcB.....	- 45 -
Diagramm 110: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im AcB.....	- 45 -
Diagramm 111: Darstellung der relativen α_1 -RD im AcB.....	- 45 -
Diagramm 112: Darstellung der α_1 -RD von K und L im GP.....	- 46 -
Diagramm 113: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im GP.....	- 46 -
Diagramm 114: Darstellung der relativen α_1 -RD im GP.....	- 47 -
Diagramm 115: Darstellung der α_1 -RD von K und L in der CA1-Region.....	- 48 -
Diagramm 116: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
in der CA1-Region.....	- 48 -
Diagramm 117: Darstellung der relativen α_1 -RD in der CA1-Region.....	- 48 -
Diagramm 118: Darstellung der α_1 -RD von K und L im DG.....	- 49 -
Diagramm 119: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im DG.....	- 49 -
Diagramm 120: Darstellung der relativen α_1 -RD im DG.....	- 49 -
Diagramm 121: Darstellung der α_1 -RD von K und L in der SNc.....	- 50 -
Diagramm 122: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
in der SNc.....	- 51 -
Diagramm 123: Darstellung der relativen α_1 -RD in der SNc.....	- 51 -
Diagramm 124: Darstellung der α_1 -RD von K und L im STh.....	- 52 -

Diagramm 125: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im STh.....	- 52 -
Diagramm 126: Darstellung der relativen α_1 -RD im STh.....	- 52 -
Diagramm 127: Darstellung der α_2 -RD von K und L im CG.....	- 53 -
Diagramm 128: Darstellung der α_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im CG.....	- 53 -
Diagramm 129: Darstellung der relativen α_2 -RD im CG.....	- 54 -
Diagramm 130: Darstellung der α_2 -RD von K und L im M.....	- 55 -
Diagramm 131: Darstellung der α_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im M.....	- 55 -
Diagramm 132: Darstellung der relativen α_2 -RD im M.....	- 55 -
Diagramm 133: Darstellung der α_2 -RD von K und L im S.....	- 56 -
Diagramm 134: Darstellung der α_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im S.....	- 56 -
Diagramm 135: Darstellung der relativen α_2 -RD im S.....	- 57 -
Diagramm 136: Darstellung der α_2 -RD von K und L im CPu.....	- 58 -
Diagramm 137: Darstellung der α_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im CPu.....	- 58 -
Diagramm 138: Darstellung der relativen α_2 -RD im CPu.....	- 58 -
Diagramm 139: Darstellung der α_2 -RD von K und L im AcB.....	- 59 -
Diagramm 140: Darstellung der α_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im AcB.....	- 59 -
Diagramm 141: Darstellung der relativen α_2 -RD im AcB.....	- 59 -
Diagramm 142: Darstellung der α_2 -RD von K und L im GP.....	- 60 -
Diagramm 143: Darstellung der α_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im GP.....	- 61 -
Diagramm 144: Darstellung der relativen α_2 -RD im GP.....	- 61 -
Diagramm 145: Darstellung der α_2 -RD von K und L im DG.....	- 62 -
Diagramm 146: Darstellung der α_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit
im DG.....	- 62 -
Diagramm 147: Darstellung der relativen α_2 -RD im DG.....	- 62 -
Diagramm 148: Darstellung der AMPA-RD von K und L im CPu.....	- 63 -
Diagramm 149: Darstellung der AMPA-RD von K und L unterschiedlicher
Überlebenszeit im CPu.....	- 64 -
Diagramm 150: Darstellung der relativen AMPA-RD im CPu.....	- 64 -
Diagramm 151: Darstellung der AMPA-RD von K und L im AcB.....	- 65 -
Diagramm 152: Darstellung der AMPA-RD von K und L unterschiedlicher
Überlebenszeit im AcB.....	- 65 -
Diagramm 153: Darstellung der relativen AMPA-RD im AcB.....	- 65 -
Diagramm 154: Darstellung der AMPA-RD von K und L im GP.....	- 66 -
Diagramm 155: Darstellung der AMPA-RD von K und L unterschiedlicher
Überlebenszeit im GP.....	- 67 -
Diagramm 156: Darstellung der relativen AMPA-RD im GP.....	- 67 -
Diagramm 157: Darstellung der AMPA-RD von K und L im Tul.....	- 68 -
Diagramm 158: Darstellung der AMPA-RD von K und L unterschiedlicher
Überlebenszeit im Tul.....	- 68 -
Diagramm 159: Darstellung der relativen AMPA-RD im Tul.....	- 68 -

Abkürzungsverzeichnis

AcB	Nucleus accumbens
ACh	Acetylcholin
CA1	CA1-Region des Hippocampus
CG	Cingulärer Cortex
CI	Clastrum
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
CPu	Nucleus caudatus putamen (Striatum)
DA	Dopamin
DG	Gyrus dentatus
fr	Fasciculus retroflexus
GP	Globus pallidus
GPe	Globus pallidus externus
GPI	Globus pallidus internus
IP	Inkubationspuffer
K	Kontrollgruppe
L	6-OHDA-läsionierte Versuchsgruppe
LHb	Laterale Habenularkerne
M	Motorischer Cortex
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MFB	Mediales Vorderhirnbündel
MHb	Mediale Habenularkerne
MRT	Magnetresonanztomographie
MSN	Medium spiny neuron
MW	Mittelwert
PD	Parkinson-Erkrankung (engl.: Parkinson's disease)
RD	Rezeptordichte
rRD	relative Rezeptordichte
PET	Positronenemissionstomographie
ROI	Region of Interest
S	Somatosensorischer Cortex
SD	Standardabweichung (engl.: Standard deviation)
SN	Substantia nigra
SNc	Substantia nigra pars compacta

SNr	Substantia nigra pars reticularis
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomografie
STh	Nucleus subthalamicus
Tul	Tuberculum olfactorium
UB	Unspezifische Bindung
ZNS	Zentrales Nervensystem
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
6-OHDA	6-Hydroxydopamin

Zusammenfassung

Die Parkinson-Erkrankung wurde Mitte des 19. Jahrhunderts beschrieben und ist auf zellulärer Ebene durch eine progressive Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra pars compacta und einem Hypercholinismus im Striatum gekennzeichnet. Die Kardinalsymptome sind Rigor, Tremor, Akinese und posturale Instabilität. Seit langem ist bekannt, dass neben motorischen Defiziten bspw. auch kognitive, affektive, olfaktorische und autonome Störungen auftreten können. Im Vergleich zu der Fülle an Daten über die Beeinträchtigung der dopaminergen Neurone liegen relativ wenig Daten zur Rolle wichtiger nicht-dopaminergener Neurotransmittersysteme bei der Parkinson-Erkrankung vor. Die in dieser Dissertation durchgeführten Analysen, beziehen sich genau auf diese komplexen Prozesse einer vorliegenden multisystemischen Degeneration im Gehirn. Hierzu wurde das 6-Hydroxydopamin-Hemiparkinson-Rattenmodell herangezogen. Die von uns gewählte Injektion des 6-OHDA in das mediale Vorderhirnbündel stellt ein Tiermodell dar, dass zu einem raschen und ausgedehnten Untergang dopaminergener Zellen führt und ein fortgeschrittenes, spätes Stadium der Parkinson-Erkrankung aufzeigt. In zunehmenden Zeitabständen über einen Gesamtzeitraum von bis zu einem Jahr, wurden die Dichte verschiedener Transmitterrezeptoren unterschiedlicher Klassen durch quantitative in-vitro Autoradiographie bestimmt. Die Untersuchungen erfolgten an männlichen Wistar Ratten in insgesamt 14 genau definierten Gehirnarealen: Striatum, Nucleus accumbens, Globus pallidus, Substantia nigra pars compacta, Nucleus subthalamicus, Claustrum, CA1-Region des Hippocampus, Gyrus dentatus, Tuberculum olfactorium, Fasciculus retroflexus mediale und laterale Habenularkerne, cingulärer, motorischer und somatosensorischer Cortex. Ermittelte Veränderungen von cholinergen (M_2 und $nACh$), dopaminergen (D_2/D_3), GABAergen ($GABA_A$), adrenergen (α_1 und α_2), serotonergen ($5-HT_{2A}$) und glutamatergen (AMPA) Rezeptordichten sollen so ein besseres Verständnis für die funktionelle Plastizität der verschieden regulierten Systeme im 6-Hydroxydopamin-Modell im Vergleich zu Wildtyp-Tieren auf synaptischen Niveau hervorrufen. Wir zeigten auffällige differentielle Veränderungen der Neurotransmitterrezeptordichten für zahlreiche Rezeptortypen bzw. Hirnregionen, besonders im nikotinergen, serotonergen und adrenergen System. Schlussendlich haben wir hier neue Daten für ein breiteres neurobiologisches Verständnis der Parkinson-Erkrankung am 6-Hydroxydopamin-Rattenmodell, unabhängig von Differentialdiagnose, Komorbidität, genetischem und prodromalem Parkinson bei humanen in-vivo Studien, dargestellt.

1 Einleitung

1.1 Grundlagen zum Krankheitsbild Morbus Parkinson

1.1.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese

Die Parkinson-Erkrankung (PD) wurde Mitte des 19. Jahrhunderts durch Jean-Martin Charcot nach dem Londoner Arzt James Parkinson benannt, welcher erstmals in seiner Abhandlung „An Essay on the Shaking Palsy“ die charakteristischen Symptome der Krankheit zusammenfasste. Die mittlere Prävalenz der als „Schüttellähmung“ beschriebenen progredient verlaufenden neurodegenerativen Erkrankung liegt in Europa zwischen 0,1 bis 0,3% und steigt kontinuierlich altersabhängig bei der über 60-jährigen Bevölkerung auf 1,3 bis 1,5% an (de Rijk et al., 1997, von Campenhausen et al., 2005). Das Lebenszeitrisko an der in allen ethnischen Gruppen vorkommenden Erkrankung zu erkranken, liegt für Männer bei 4,4% und für Frauen bei 3,7% (Elbaz et al., 2002).

PD ist auf zellulärer Ebene durch eine progressive Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNc) und neuropathologisch durch die Anwesenheit mikroskopisch sichtbarer Lewy-Körperchen sowohl in den verbleibenden Nervenzellen der SNc als auch in anderen Bereichen des Nervensystems charakterisiert (Lewy, 1912; Ferrer et al., 2011). Diese runden zytoplasmatischen Einschlusskörperchen besitzen einen dichten, eosinophilen Kern und sind aus ubiquitinierten Proteinen, wie alpha-Synuklein, Synphilin-1, Parkin und Ubiquitin bzw. auch aus anderen Strukturproteinen wie Tau, alpha-Tubulin und Synaptophysin zusammengesetzt (Pollanen et al., 1993). Eine Ursache für die Ablagerungen ist bisher nicht bekannt. Aufgrund des Zellverlustes in der SNc entsteht ein erheblicher Dopamin-(DA)-mangel im Innervationsgebiet dieser Neurone (Hornykiewicz, 1963). Es resultieren Änderungen in interzirkulär wirkenden Feedback-Schleifen und so eine veränderte Basalganglienaktivität (siehe 1.1.2). Infolge vorliegender kompensatorischer Effekte, wie z.B. der Zunahme der neuronalen Aktivität bzw. die Sensibilisierung der Rezeptoren, treten erst ab einem Verlust von 70-80% der dopaminergen Neurone motorische Symptome auf (Mardsen, 1994). Bei PD handelt es sich um komplexe neurodegenerative Prozesse, welche sich über den Hirnstamm bis hin zum Cortex ausbreiten können. Es wird diskutiert, dass die Manifestation parkinsontypischer Symptome lediglich die Spitze des Eisberges (**Abb. 1**) einer schon Jahre zuvor beginnenden multisystemischen Degeneration mit ausgeprägt nicht-motorischen Komorbiditäten sei (Langston, 2006).



Abbildung 1: „The Parkinson's Complex“

Neben der Degeneration dopaminergischer Zellen in der SNc, welche als ursächlich für die parkinsontypische Symptomatik angesehen wird („Spitze des Eisberges“), existieren durchaus auch Veränderungen in einer Reihe anderer sowohl peripherer als auch zentraler Systeme im menschlichen Körper („Körper des Eisberges“). (Abbildung aus Langston, 2006)

Die Ätiologie von PD ist bisher, abgesehen von monogenetischen Formen (PARK 1-16) (Hardy et al., 2009) und der Entstehung im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypisches PD) ungeklärt. Hypothesen vermuten, dass mögliche Ursachen für die Entstehung des Syndroms, wie Alterungsprozesse, Apoptose bzw. ein programmierter Zelltod, endogene Energiestoffwechselstörungen bzw. entzündliche Reaktionen in der SNc, genetische Faktoren, die zu Protein- und Stoffwechselanomalien führen können, 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP)-ähnliche Endo- oder Exotoxine, oxidativer Stress oder Protein-Aggregation miteinander interagieren und sich gegenseitig verstärken können (Olanow & Tatton, 1999; Bennett et al., 1999; Jenner, 2003). Das sekundäre PD kann medikamenten- oder toxininduziert (z.B. durch Kohlenmonoxid, Mangan), tumorbedingt, posttraumatisch und durch entzündliche (AIDS-Enzephalopathie, seltene Enzephalitiden) oder metabolische (z.B. Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus) Prozesse hervorgerufen werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016).

1.1.2 Symptomatik

PD wird durch die Kardinalsymptome Rigor (Steifheit), Tremor (Zittern), Akinese (Bewegungsarmut bzw. -starre) und posturale Instabilität mit Fallneigung beschrieben (Cutson et al., 1995). Typisch für die Erkrankung ist ein meist einseitig zeitig versetztes zunächst nur leichtes Auftreten der Symptome mit durchaus unterschiedlich starker Ausprägung und zunehmend progressiver Verschlechterung dieser (Goetz et al., 1987). Grob kann das hypokinetische Syndrom in einen akinetisch-rigiden, einen tremordominanten, monosymptomatischen und einen Äquivalenz-Subtyp unterschieden werden (Jankovic et al., 1990; Obeso et al., 2010). Der Rigor bezeichnet einen nicht-spastisch erhöhten Muskeltonus, welcher sich vorrangig durch eine gebeugte Haltung, Störung der Feinmotorik und Muskelschmerzen bemerkbar macht. Bei passiver Bewegung der Extremitäten kommt es infolge einer Störung der reziproken Innervation neben dem typisch hohen, gleichbleibenden Widerstand, zu rhythmischen Unterbrechungen von diesem („Zahnradphänomen“). Der Tremor ist in der Regel ein Ruhetremor mit einer Frequenz von 4 bis 6 Hertz. In den frühen Stadien der Krankheitsentwicklung können auch höhere Tremorfrequenzen von bis zu 9 Hertz nachgewiesen werden (Koller et al., 1989). Die auf alternierende Kontraktion vorwiegend distaler Muskelgruppen beruhende Symptomatik wird durch willkürliche Bewegungen meist verringert und affektiv oftmals verstärkt. Neben dem rhythmischen Zittern der Hand („Tremor manus“), welches wegen der charakteristischen Bewegung auch „Pillendreherphänomen“ genannt wird, können ein Kiefertremor („Rabbit-Phänomen“) oder ein Kopftremor („Tremor capitis“) als erste motorische Symptome beobachtet werden. Bei einigen Patienten kann zusätzlich ein Halte- (5-7 Hertz) oder Aktionstremor (8-12 Hertz) auftreten. Die Brady- bzw. Akinese beschreibt eine mit einer Starthemmung einhergehende Abnahme und Verlangsamung bis zum vollständigen Verlust der Willkürbewegungen. Neben der Unfähigkeit des Patienten eine Aufrechthaltung des Körpers zu gewährleisten und dem schlurfenden kleinschrittigen Gangbild ohne Mitschwingen der Arme (posturale Instabilität) imponiert eine nachlassende Mimik (Hypomimie) mit ebenfalls auftretenden Sprachstörungen (Dyarthrophonie, verminderte Prosodie). Abgesehen von dieser führenden extrapyramidal-motorischen Symptomatik sind bei PD häufig auch Störungen des Affektes und des Vegetativums ausgeprägt. Bereits früh im Krankheitsverlauf treten oftmals aufgrund der geringen Spezifität fehlgedeutet nicht-motorische Beschwerden wie gastro-intestinale, psychische, vegetative und sensible Störungen auf. Die psychischen

Symptome sind vor allem durch Veränderungen der Gemütslage, wie Entschlusslosigkeit, Angst und Depression, bis hin zum geistigen Verfall gekennzeichnet (Dooneief et al., 1992; Poewe, 1993; Aarsland et al., 2003). Für die vegetative Symptomatik sind Seborrhö, Riechstörungen, Schmerzen bzw. Parästhesien, vermehrtes Schwitzen, Schlafstörungen, orthostatische Hypotonie, Atemstörungen, Libidoverlust und Miktionsstörungen neben gastrointestinalen Beschwerden wie Hypersalivation, Magenentleerungsstörungen und Obstipation charakteristisch (Aminoff & Wilcox, 1971; Charcot & Goetz, 1986; Micieli et al., 2003; O'Sullivan et al., 2007).

1.1.3 Therapeutische Optionen

Da die Ätiopathogenese der zentralen neuronalen Degeneration bei PD nicht eindeutig geklärt ist, beschränken sich die Therapiemöglichkeiten, bei nicht existenten kurativen, neuroprotektiven und krankheitsmodifizierenden Behandlungsansätzen, bisher rein auf symptomatisch vorliegende motorische bzw. nicht-motorische Beschwerden. Im Rahmen der medikamentösen Therapie werden primär sechs verschiedene Stoffklassen eingesetzt. Hierzu gehören die DA-Vorläuferstufen Levodopa kombiniert mit einem Hemmer der aromatischen-L-Aminosäure-Decarboxylase (Carlsson et al., 1957), DA-Agonisten, Monoaminoxidase-B (MAO-B)-Hemmer (Selegilin, Rasagilin), Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT)-Hemmer (Entacapon, Tolcapon) und die nicht-dopamimetisch wirkenden Klassen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptorblocker (Amantadin, Budipin) und Anticholinergika (Horstink et al., 2006a, 2006b). Zur Behandlung des PD ist eine kombinierte interdisziplinäre Therapie unumgänglich. Diese umfasst neben einer zentralen medikamentösen Einstellung auch die Physiotherapie, die Logopädie, die Ergotherapie, diätische Maßnahmen, die psychosoziale Betreuung (Bloem et al., 2015) und seltener operative Verfahren wie die tiefe Hirnstimulation oder die Pallidotomie (Goetz et al., 2005). Die Therapie sollte sofort nach Diagnosestellung altersgerecht und effizient begonnen werden.

1.2 Verschaltung der Basalganglien und deren Rolle beim Morbus Parkinson

Die Basalganglien sind subkortikal lokalisierte Kerne des zentralen Nervensystems (ZNS), welche mit diversen Hirnstrukturen verschaltet sind. Sie nehmen eine zentrale Rolle bei der Planung und Ausführung automatisierter motorischer Bewegungen ein (DeLong, 1990) und modulieren ebenso assoziative, kognitive und limbische Impulse (Aron et al., 2009) bzw. vegetative Funktionen über das hypothalamische System. Ihnen zugehörig sind Nucleus caudatus putamen (CPu), Globus pallidus internus

(GPi)/ externus (GPe), Substantia nigra pars reticularis (SNr)/ compacta (SNc) und Nucleus subthalamicus (STh). Neben aus dem Cortex stammenden glutamaterg erregenden Afferenzen enden auch dopaminerge Fasern aus der SNc auf unterschiedlichen Dendriten der striatalen Projektionsneurone. Diese kommunizieren interstriatal per Rückkopplungsmechanismus mit einer kleinen Population cholinerg Zellen, welche spontan und tonisch Aktionspotentiale bilden und in konstanten Abständen Acetylcholin (ACh) an die Efferenzgebiete der Neurone des CPu ausschütten (Pisani et al., 2007).

Unterteilt werden nun von hier ausgehend zwei unterschiedliche bewegungsmodulierende Wege. Beim direkten Weg werden durch das DA über D₁-Rezeptoren im CPu ausgesendete inhibitorisch GABAerge Projektionsneurone erregt, welche sowohl den GPi als auch die SNr hemmen. Die aus beiden Regionen resultierende GABAerge Hemmung bewegungsfördernder Teile des Thalamus fällt weg und eine glutamaterge exzitatorische Rückkopplung spezifischer Cortexareale ist somit möglich. Der indirekte Weg zeichnet sich durch eine aus der SNc stammende dopaminergen Hemmung striataler D₂-Rezeptoren aus. Die von hier ausgehende hemmende GABAerge Wirkung auf den GPe entfällt, so dass dieser inhibitorisch auf die exzitatorischen glutamatergen Projektionsneurone des STh wirkt und direkte bewegungshemmende Impulse des GPi auf den Thalamus nicht erfolgen und ebenfalls eine glutamaterge exzitatorische Rückkopplung an spezifische kortikale Areale möglich ist. Neben der indirekten Projektion des GPe zum STh existiert hier zusätzlich eine erregende direkte Verbindung vom Cortex stammend. Dieser sogenannte hyperdirekte Weg ist verantwortlich für die Unterdrückung ungewollter und überschießender Bewegungen (Obeso et al., 2008a; 2008b) (**Abb. 2**).

Beim PD liegt nun infolge der Degeneration der nigrostriatalen dopaminergen Verbindungen neben der Überstimulation ACh-produzierender Zellen innerhalb des CPu auch ein Funktionsdefizit bzw. Ungleichgewicht zwischen den zwei efferenten vom CPu ausgehenden hemmenden Schaltkreisen vor. Da durch den DA-Mangel der direkte Weg vermindert und der indirekte Weg verstärkt stimuliert wird, resultiert aufgrund einer generell konsekutiven Aktivitätssteigerung inhibitorisch wirkender pallidothalamischer Projektionen, eine verminderte Aktivität exzitatorisch glutamaterger kortikostriataler Projektionen. Dies ist als ursächlich für die Entstehung des Rigors und der akinetischen Bewegungsstörung anzusehen (Obeso et al., 2008a).

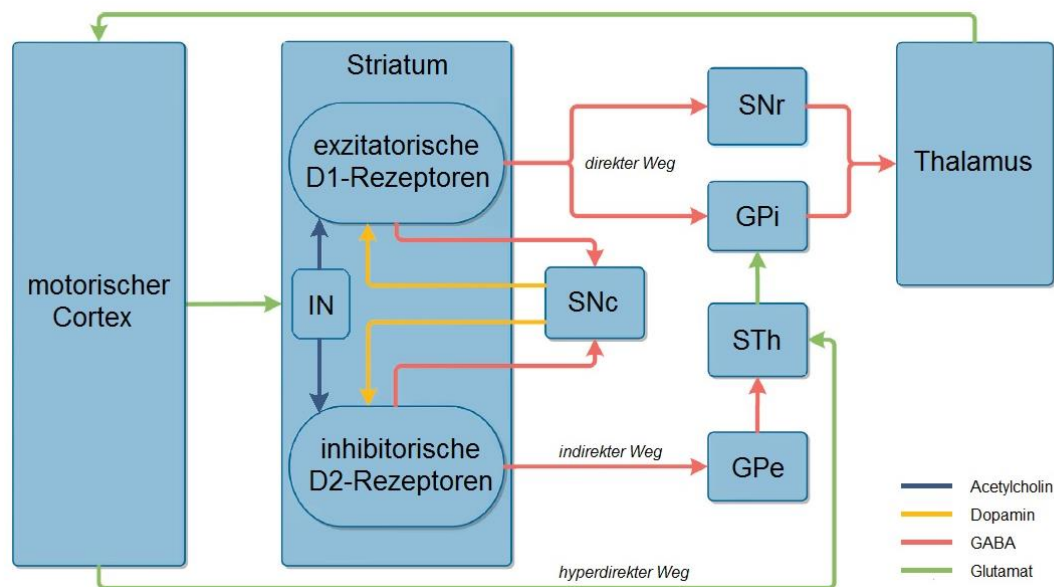


Abbildung 2: Schematische Darstellung der funktionellen Organisation der Basalganglien
 Abkürzungen: IN = Interneurone, SNC = Substantia nigra pars compacta, SNr = Substantia nigra pars reticularis, GPi = Globus pallidus internus, GPe = Globus pallidus externus, STh = Nucleus sub-thalamicus (modifiziert nach Wree & Schmitt, 2015)

1.3 6-OHDA-Modell des Morbus Parkinson

Um zu verstehen, wie aus einer ursächlich zellulären Dysfunktion ein kranker Phänotyp entsteht, werden Tiermodelle von menschlichen Erkrankungen zur Untersuchung der Auswirkung von Noxen bzw. Genmutationen mit einem komplexen Ablauf von primären und sekundären pathophysiologischen Prozessen, als wichtige Werkzeuge der experimentellen Medizin herangezogen (Gerlach et al., 2007). Da davon auszugehen ist, dass ein induziertes PD beim Tier nicht spontan vorkommt, macht man sich hier Tiermodelle zum Nutzen. Neben den zur PD-Induktion häufig genutzten Neurotoxinen 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP), Rotenon, Paraquat und Maneb nimmt das schon Ende der 60er-Jahre entwickelte 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) eine dominierende Stellung ein (Ungerstedt, 1968). Strukturell ähnelt das katecholaminerge Nervengift 6-OHDA stark dem biogenen Amin DA. Nach zentraler stereotaktischer Applikation wird es von DA-Rezeptoren erkannt und durch einen selektiven Re-Uptakemechanismus in katecholaminergen Zellen aufgenommen (Ungerstedt, 1968, Bloom et al., 1969). Die Abspaltung des Hydroxylradikals beim enzymatischen Abbau ist nun ursächlich für die Störung des Komplex 1 und 4 der mitochondrialen Atmungskette. In den Axonen der dopaminergen Zellen der SNC führt diese Schädigung zu oxidativem Stress und zu einer rasch (ca. 24 h) zunehmenden retrograden Degeneration, bis hin zum nekrotischen und apoptotischen Zelltod (Schmidt et al., 1983; Zuch et al. 2000).

1.4 Rezeptoren

1.4.1 M₂-Rezeptor

Der muskarinerge M₂-Rezeptor ist ein metabotroper Gi-Protein-gekoppelter membranständiger Rezeptor, welcher als Substrat den endogenen Agonisten ACh bindet. Er gehört zu den im ZNS am weitesten verbreiteten cholinergen Rezeptoren und ist ebenso erregbar durch den exogenen Liganden Muskarin (Yamamura, 1974). Präsynaptisch wird ein Sitz von M₂-Rezeptoren interstriatal an cholinergen Interneuronen, sowie an den Enden aus dem Cortex und Thalamus stammender Afferenzen beschrieben (Buckley et al., 1988). Die meisten Rezeptoren konzentrieren sich allerdings eher auf postsynaptischer Seite an den striatalen Projektionsneuronen (Medium spiny Neurons, MSNs). Der M₂-Rezeptor ist im CPu der einzige muskarinerge Rezeptor, welcher als Autorezeptor auch auf nicht-cholinergen Nervenenden lokalisiert ist (Hersch and Levey, 1995; Clarke & Pert, 1985; Tayebati et al., 2004) und indirekt regulierende Effekte auf die DA-Freisetzung dopaminerg Axone über nACh-Rezeptoren bewirkt (Raiteri et al., 1984; Havekes et al. 2011). In der vorliegenden Studie wurden die M₂-Rezeptoren mittels des Agonisten [³H]-Oxotremorin und des Antagonisten [³H]-AF-DX 384 radioaktiv markiert.

1.4.2 nACh-Rezeptor

Der nikotinerge nACh-Rezeptor ist ein inotroper membranständiger Rezeptor. Aus mehreren ringförmig angeordneten Untereinheiten fungiert der durch den endogenen Agonisten ACh erregbare Rezeptor als ligandengesteuerter Ionenkanal. Gleichermaßen aktivierbar ist der Kanal durch das exogene Substrat Nikotin und seine Derivate. Der an vielen physiologischen Prozessen beteiligte nACh-Rezeptor ist im ZNS sowohl prä- als auch postsynaptisch lokalisiert. Er befindet sich präsynaptisch an glutamatergen kortikostriatalen und an dopaminergen nigrostriatalen Afferenzen, an cholinergen Interneuronen und ist postsynaptisch an den MSNs exprimiert (Sharples et al., 2000; Zhou et al., 2001). In der vorliegenden Studie wurde der nACh-Rezeptor mittels des Agonisten [³H]-Epibatidin radioaktiv markiert.

1.4.3 D₂/D₃-Rezeptor

Die membranständigen dopaminergen D₂/D₃-Rezeptoren sind durch den endogenen Transmitter DA erregbar und gehören zur Gruppe der G_{i/o}-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Sie sind interstriatal sowohl präsynaptisch auf cholinergen Interneuronen bzw. auf dopaminergen Axonen aus der SNc als auch postsynaptisch im CPu (und

dem Nucleus accumbens (AcB)) an striatopallidalen Neuronen in funktioneller antagonistischer Wechselwirkung mit A_{2A}-Rezeptoren lokalisiert (Ariano et al., 1992; Brock et al., 1992; Morelli et al., 1994; Yung et al., 1995, Tarazi et al., 1998). Ebenfalls können sich dopaminerges und cholinerges System in ihrer Funktion bidirektional beeinflussen (Havekes et al., 2011). In der vorliegenden Studie wurde der D₂/D₃-Rezeptor mittels des Antagonisten [³H]-Fallyprid radioaktiv markiert.

1.4.4 GABA_A-Rezeptor

Der GABA_A-Rezeptor gehört zur Familie der ligandengesteuerten Ionenkanäle. GABA als wichtigster inhibitorischer Neurotransmitter im ZNS stimuliert den Rezeptor und öffnet für kurze Zeit den integralen Cl⁻-Kanal. Dieser kann ebenso durch Bicucullin und Benzodiazepine moduliert werden. GABA_A-Rezeptoren sind zumeist postsynaptisch, aber auch extrasynaptisch und an Synapsen von Axonen lokalisiert (Engelman & MacDermott, 2004; Farrant & Nusser, 2005). Präsynaptisch sind sie auf striatalen Afferenzen aus dem Cortex, dem Thalamus bzw. dem Locus coeruleus, sowie auf dopaminergen Neuronen aus der SNc und auf cholinergen Interneuronen exprimiert (Molina-Holgado et al., 1993; Fujiyama et al., 2000; Yu et al., 2001). In der vorliegenden Studie wurde der GABA_A-Rezeptor mittels des Antagonisten [³H]-Muscimol radioaktiv markiert.

1.4.5 α₁-Rezeptor

Der adrenerge α₁-Rezeptor gehört zur Gruppe der G_{q/11}-Protein-gekoppelten Rezeptoren und kann durch Anlagerung der endogenen Katecholamine Norepinephrin und Epinephrin aktiviert werden. Der membranständige Rezeptor wird in die Subklassen α_{1A}, α_{1B} und α_{1D} unterteilt (Morrow & Creese, 1986; Watson & Girdlestone, 1995). Die Rezeptoren sind interstriatal auf präsynaptischen Afferenzen aus dem Cortex und Thalamus stammend, sowie auch auf cholinergen Interneuronen lokalisiert. Ebenfalls wird in der Literatur eine postsynaptische Rezeptorexpression beschrieben (Morrow et al., 1985; Zilles et al., 1993; Rommelfanger et al., 2009). In der vorliegenden Studie wurde der α₁-Rezeptor mittels des Antagonisten [³H]-Prazosin radioaktiv markiert.

1.4.6 α₂-Rezeptor

Der membranständigen α₂-Adrenorezeptor gehört zur Familie der G_{i/o}-Protein-gekoppelten Rezeptoren und kann durch Anlagerung der endogenen Katecholamine Norepinephrin und Epinephrin aktiviert werden. Der Rezeptor wird in die Subklassen

α_{2A} , α_{2B} und α_{2C} unterteilt (Watson & Girdlestone, 1995). Interstriatal wird der α_2 -Rezeptor sowohl prä- als auch postsynaptisch exprimiert. Präsynaptisch kann er auf Afferenzen aus dem Cortex, dem Thalamus, den Raphe-Kernen, dem Locus coeruleus und der SNc stammend und postsynaptisch auf der Oberfläche GABAerger striatonigraler/ -pallidaler MSNs gefunden werden (Cash et al., 1986; Zilles et al., 1993; Holmberg et al., 1999; Bauer et al., 2005; Hara et al., 2010). In der vorliegenden Studie wurde der α_2 -Rezeptor mittels des Agonisten [3 H]-UK 14,304 radioaktiv markiert.

1.4.7 5-HT_{2A}-Rezeptor

Der membranständigen serotonerge 5-HT_{2A}-Rezeptor gehört zur Familie der G_{q/11}-Protein-gekoppelten Rezeptoren und kann durch Anlagerung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) aktiviert werden. Die im ZNS weit verbreiteten Rezeptoren sind sowohl prä- als auch postsynaptisch lokalisiert und besonders in der Großhirnrinde, im Tuberculum olfactorium (Tul), in striatalen Afferenzen aus dem Locus coeruleus bzw. den Raphe-Kernen und auf dopaminergen Axonen der SNc ausgeprägt. Auch konnten 5-HT_{2A}-Rezeptoren im Claustrum (Cl) und in Teilen des Hypothalamus bzw. der Amygdala nachgewiesen werden (Blue et al., 1988; Pazos et al., 1987, Xu & Pandey, 2000; Zhang & Stackman, 2015). In der vorliegenden Studie wurde der 5-HT_{2A}-Rezeptor mittels des Antagonisten [3 H]-Ketanserin radioaktiv markiert.

1.4.8 AMPA-Rezeptor

AMPA-Rezeptoren gehören zu den membranständigen ionotropen Rezeptoren, welche durch die wichtigste exzitatorische wirkende Aminosäure L-Glutamat aktiviert werden. Der AMPA-Rezeptor als Subtyp der Glutamatrezeptoren wurde nach dem am stärksten wirkenden Agonisten AMPA benannt. Ebenso selektiv empfindlich ist er gegen Quisqualat (Monaghan et al., 1983). In der Literatur wird eine prä- und postsynaptische Expression der Rezeptoren beschrieben (Ottersen & Landsend, 1997, Alici et al., 1997). Er ist neben aus dem Cortex, dem Thalamus und der SNc stammenden zum CPu ziehenden Afferenzen, striatal vor allem auf GABAergen Projektionsneuronen und cholinergen Interneuronen lokalisiert (Errami & Nieoullon 1988; Wüllner et al. 1994; Bernard et al., 1997). Die höchste mittlere Rezeptordichte (RD) im ZNS befindet sich im Hippocampus (Monaghan et al., 1984). In der vorliegenden Studie wurde der AMPA-Rezeptor mittels des Agonisten [3 H]-AMPA radioaktiv markiert.

1.5 Fragestellung

PD ist eine der häufigsten Erkrankungen des ZNS und nimmt aufgrund einer sich stetig verbessernden Lebenserwartung, der resultierend immer älterwerdenden Bevölkerung und der dadurch anzunehmenden steigenden Anzahl an Erkrankten immer mehr an Bedeutung zu. Als Grundlage für den motorischen Symptomkomplex ist das abgebildete neurobiologische Schema (**Abb. 2**), welches sich auf die Rolle der Deafferenzierung dopaminergischer Zellen in der SNc und dem Hypercholinismus im CPu bezieht, lediglich als ein vereinfachtes Modell für die veränderte Neurotransmission und Neuomodulation innerhalb der Basalganglien anzusehen (DeLong, 1990). Seit langem ist bekannt, dass PD auch durch nicht-motorische Symptome gekennzeichnet ist. Ursächlich dafür sind, durch die neuronale Dynamik bedingte Veränderungen in Transmittersystemen multipler, primär nicht oder nur indirekt an der motorischen Verarbeitung beteiligten Gebiete des Gehirns, des Hirnstammes, des Rückenmarks und des peripheren Nervensystems (Langston, 2006; Kas et al., 2009; Smith et al., 2012; Varani et al., 2010; Goerdert et al., 2013; Sulzer & Surmeir, 2013). Bisher ist die mögliche Beteiligung von nicht-dopaminergen Transmittersystemen und ihren Rezeptoren jedoch noch wenig verstanden. Die in dieser Dissertation durchgeführten Analysen beziehen sich genau auf diese komplexen Prozesse einer vorliegenden multisystemischen Degeneration im Gehirn. Hierzu wurden im 6-OHDA-Hemiparkinson-Modell der Ratte in zunehmenden Zeitabständen über einen Gesamtzeitraum von bis zu neun Monaten die Transmitter-RD unterschiedlicher Rezeptorklassen durch quantitative in-vitro Autoradiographie bestimmt. Die Untersuchungen erfolgten insgesamt in 14 genau definierten Gehirnnarealen: CPu, AcB, GP, SNc, STth, Cl, cingulärer Cortex (CG), motorischer Cortex (M), somatosensorischer Cortex (S), mediale (MHb) und laterale Habenularkerne (LHb), CA1 des Hippocampus (CA1), Gyrus dentatus (DG), Tul und Fasciculus retroflexus (fr). Ermittelte Veränderungen von cholinergen (M_2 und nACh), dopaminergen (D_2/D_3), GABAergen ($GABA_A$), adrenergen (α_1 und α_2), serotonergen ($5-HT_{2A}$) und glutamatergen (AMPA) RD sollen so ein besseres Verständnis für die funktionelle Plastizität der verschiedenen regulierten Systeme im 6-OHDA-Rattenmodell im Vergleich zu Wildtyp-Tieren hervorrufen. Da sich bisherige Therapieformen durch zahlreiche Unzulänglichkeiten im Hinblick auf Wirksamkeit, Anwendbarkeit und teils starken Nebenwirkungen auszeichnen, sollen die ausgewerteten longitudinalen Veränderungen bezüglich Rezeptorexpression und -funktion gleichzeitig als Möglichkeit zur Erforschung neuer Ansatzpunkte zur Therapie des PD angesehen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Verwendete Tiere

Die in dieser Arbeit verwendeten Versuchstiere sind junge adulte männliche Wistar Ratten (*Rattus norvegicus*). Zum Zeitpunkt der Intervention mit einem Alter von drei Monaten wiesen sie ein Körpergewicht von ca. 300 g auf. Die Tiere wurden von der Firma Charles River WIGA GmbH aus Sulzfeld, Deutschland bezogen. Bei uneingeschränktem Zugang zu Wasser und Nahrung erfolgte die Haltung zu dritt in Kunststoffkäfigen mit Metallgitteraufsätzen im klimatisierten Tierstall ($22 \pm 2^\circ \text{C}$). Mittels einer Zeitschaltuhr wurde ein konsequenter Tag-Nacht-Rhythmus geschaffen. Sämtliche Versuchstiere wurden gemäß den gesetzlichen Tierschutzbestimmungen und den Auflagen der zuständigen Behörden im Tierlabor des Instituts für Anatomie in Rostock gehalten und behandelt (LALLF M-V/TSD/7221.3-1.1-003/13).

2.2 Untersuchungsgruppen

Alle verwendeten Versuchstiere wurden vor den Interventionen zufällig den beiden Untersuchungsgruppen zugeordnet (**Tabelle 3**, Anhang). Diese Aufteilung entschied über die Art der Behandlung. Sie erfolgte in eine unbehandelte, aus nativen Versuchstieren bestehende Kontrollgruppe (K) und die 6-OHDA-läsionierte Gruppe (L). Zusätzlich wurde L in sechs weitere Untergruppen differenziert, welche maßgeblich den Beobachtungszeitraum und den Tötungszeitpunkt bestimmten.

2.3 Narkose der Tiere

Vor der Läsion mit 6-OHDA wurden die Versuchstiere mit einer Mischung aus Ketamin (50 mg/ kg KG) und Xylazin (Rompun®; 4 mg/ kg KG), welches intraperitoneal injiziert wurde, für mehr als 45 min betäubt.

2.4 Unilaterale Läsion durch Injektion von 6-OHDA

Die intrazerebralen Injektionen mittels 6-OHDA wurden von Prof. A. Wree am Institut für Anatomie der Universität Rostock durchgeführt. Nach erfolgreicher Narkotisierung wurde der Kopf der Ratten in einem stereotaktischen Apparat (David Kopf®, Tujunga, CA, USA) (**Abb. 3**) in der horizontalen „flat skull“-Stellung fixiert. Hierbei wurde durch das Einführen zweier Metallstifte („ear-bears“) in die Gehörgänge und durch Einhaken der beiden oberen Inzisive der Ratte in eine Oberkieferklemme („tooth-bar“) der Kopf präzise positioniert. Es folgte ein etwa ein Zentimeter langer, sagittaler Schnitt zur Eröffnung der Kopfschwarte, um dann das Spalten und die Seitverschiebung des darunterliegenden Periostes zu ermöglichen. Mittels eines feinen Bohrers (Stainless

Steel Burrs, F.S.T.) wurden an definierten Stellen ein kleines Loch in den Schädel der Ratte gebohrt. Dieses wies in Bezug auf das Bregma (Schnittpunkt von Kreuznaht und Pfeilnaht des Schädels, Paxinos und Watson 1982) (**Abb. 4**), welches als Referenzpunkt bzw. Nullpunkt definiert wurde, folgende Koordinaten auf: sagittal/anterior-posterior = -2,3 mm, lateral = -1,5 mm und ventral = -9,0 mm. Mit einem feinen Skalpell erfolgte hier die Inzision der freigelegten Dura mater. Für die unilaterale Läsionierung wurde nun eine 5 µl Hamiltonspritze bis zum rechten medialen Vorderhirnbündel (MFB) vorgeschoben (**Abb. 5**) und dann über vier Minuten hinweg 4 µl einer 0,1 molaren Zitratpufferlösung, die 24 µg 6-OHDA enthielt, injiziert. Eine Injektion von Desipramin zum Schutz der adrenergen Neurone erfolgte nicht. Nach vier Wochen wurde der Läsionserfolg mithilfe des Apomorphin-induzierten Rotationstestes überprüft. Hierfür musste ein erfolgreich läsioniertes Tier mindestens vier Rotationen pro Minute entgegen der läsionierten Seite vollbringen.

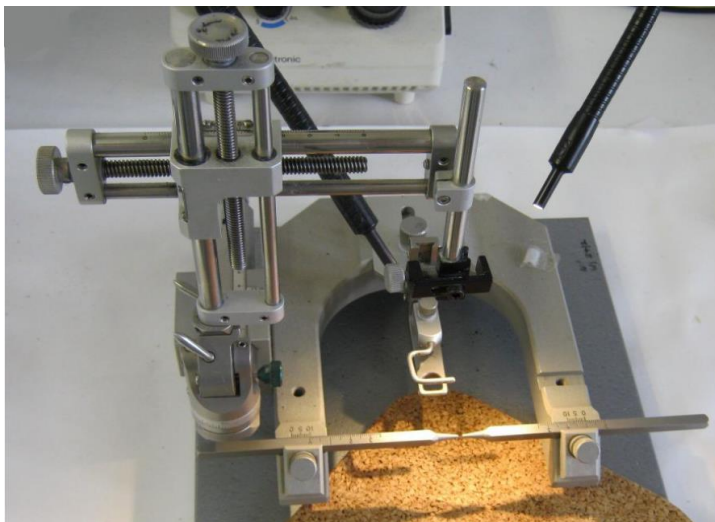


Abbildung 3: Apparatur für stereotaktische Operationen an Ratten

(Abbildung aus Hawlischka, 2012)

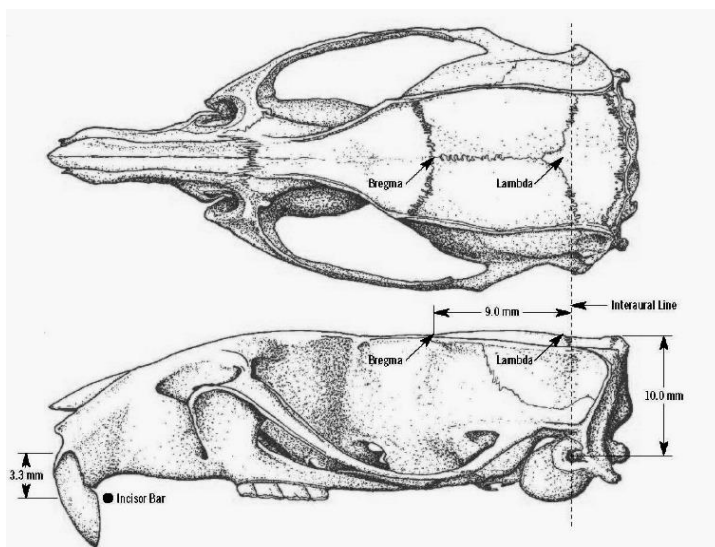


Abbildung 4: Dorsale und laterale Ansicht eines Rattenschädels

Die Kreuzung zwischen den Suturæ sagittalis und coronalis wird als Bregma bezeichnet und stellt den Nullpunkt der stereotaktischen Interventionen dar.

(Abbildung aus „The Rat Brain“ von Paxinos und Watson, 2007)

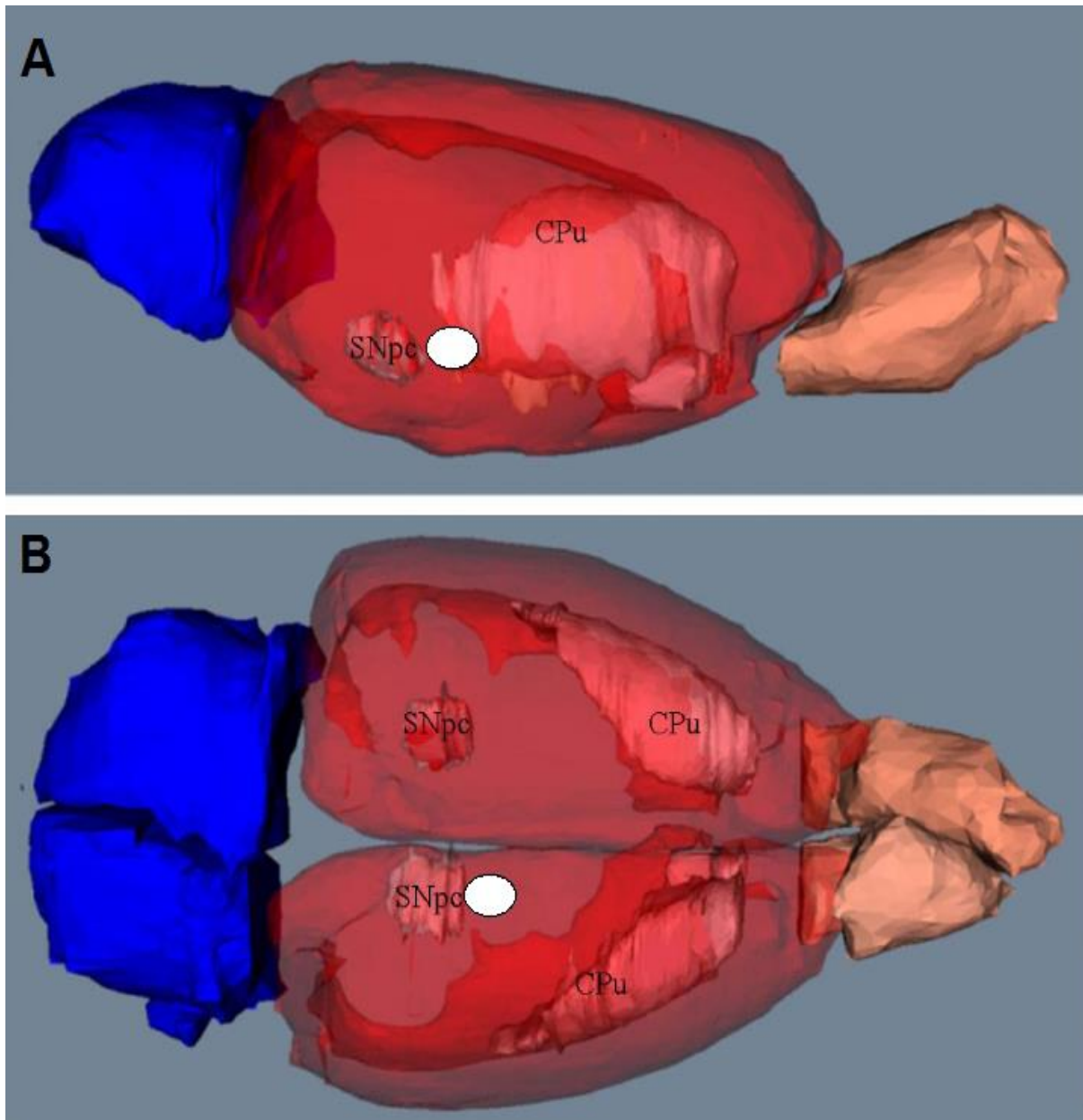


Abbildung 5: Laterale (A) und dorsale (B) Ansicht auf ein transparentes Rattenhirnmodell mit Kennzeichnung der Injektionsstelle von 6-OHDA in das rechte MFB (weiße Ellipse) (Abbildung zur Verfügung gestellt von Prof. O. Schmitt, Institut für Anatomie, Universitätsmedizin Rostock)

2.5 Tötung der Tiere und Fixierung der Gehirne

Die Versuchstiere wurden mittels einer intraperitoneal applizierten letalen Dosis an Ketamin und Xylazin getötet. Die Gehirne wurden sorgfältig entnommen und unter Verwendung von -50 °C kaltem Isopentan (Roth) in einem fünfminütigen Prozess schockgefroren und schlussendlich bei -80 °C in luftdichter Verpackung gelagert. Die Tötung der Versuchstiere fand nach einem festgelegten Schema zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt (**Tabelle 3**, Anhang).

2.6 Anfertigung der Kryostatschnittserien

Die Aufarbeitung der Hirnschnitte mittels Kryostaten/ Gefriermikrotom (Leica Instrumente GmbH, Deutschland) erfolgte zu gleichen Teilen in der Anatomie Rostock und im Forschungszentrum Jülich (Institut für Neurowissenschaften und Medizin). Es folgte das sogenannte „Aufblocken“, also das Fixieren des Gehirns im Kryostat-Mikrotom per Gefrierkleber auf dem Objektisch. Hierbei durfte nur das Kleinhirn mit Gefrierkleber bedeckt sein. Bis zum eigentlichen Anschnitt nutzte man die Trimmfunktion des Kryostaten. Sobald nun unter Sichtkontrolle die gewünschte Ebene erreicht wurde, erfolgte die Herstellung der eigentlichen frontalen Parallelschnitte in lückenlosen Serien von 20 µm. Für die Anfertigung der seriellen Hirnschnittpräparate verwendete man ausschließlich mit Gelatine beschichtete Objektträger, die zuvor bei -20 °C gelagert wurden. Mittels einer Klinge wurden die Hirnschnitte präzise auf den gekühlten Objektträger aufgebracht, um diese dann dort langsam und vorsichtig aufzuschmelzen. Es folgte die Trocknung auf dem Strecktisch bei +35 °C für ca. 20 bis 30 Minuten und Lagerung bei -80 °C. Nach Beendigung des Schneidens löste man auch das restliche Gehirn mit Gefrierkleber vom Objektisch ab (sogenanntes „Abblocken“).

Pro Rattenhirn sind nach einem festgelegten Schneideprotokoll insgesamt 240 Schnitte in sieben Schnittebenen angefertigt worden: 210 Schnitte für die Gesamtbindung bzw. Histologie und 30 Schnitte in einer zusätzlichen Ebene, der unspezifischen Bindung (UB). Dies entspricht bei 48 Ratten mind. 11520 Schnitte, zuzüglich der „Gaps“ zwischen den Ebenen.

2.7 Rezeptorautoradiographie

2.7.1 Bindungsprotokoll

Die Durchführung der autoradiographischen Markierung der Schnitte erfolgte im Forschungszentrum Jülich (Institut für Neurowissenschaften und Medizin) entsprechend standardisierter, bereits publizierter Protokolle (Zilles et al., 1999; Zilles und Palomero-Gallagher, 2001; Zilles, 2004; Cremer et al., 2015) in drei Schritten:

Vorinkubation, Hauptinkubation und Waschvorgang. In der vorliegenden Arbeit wurden zehn verschiedene, rezeptorspezifische tritiummarkierte Liganden (Perkin-Elmer) verwendet (**Tabelle 1**). Die Verwendung von Tritium hat sich aufgrund seiner guten lokalen Auflösung für das in-vitro Verfahren etabliert, da es deutlich besser als z.B. die Isotope ¹²⁵I oder ¹⁴C geeignet ist.

Tabelle 1: Auflistung der in dieser Arbeit verwendeten radioaktiv markierten Liganden

* Ergebnisse befinden sich im Anhang

Neurotransmitter	Rezeptor	[³ H]-Ligand	Wirkung	Expositionszeit
Acetylcholin	Muskarinisch M ₂	Oxotremorin *	Agonist	15 Wochen
Acetylcholin	Muskarinisch M ₂	AF-DX 384 *	Antagonist	10 Wochen
Acetylcholin	Nikotinisch	Epibatidin	Agonist	15 Wochen
Dopamin	D ₂ / D ₃	Fallyprid	Antagonist	15 Wochen
GABA	GABA _A	Muscimol	Antagonist	12 Wochen
Noradrenalin	α ₁	Prazosin *	Antagonist	15 Wochen
Noradrenalin	α ₂	UK 14,304 *	Agonist	15 Wochen
Serotonin	5-HT _{2A}	Ketanserin	Antagonist	15 Wochen
Glutamat	AMPA	AMPA *	Agonist	15 Wochen

Entsprechend der Protokolle wurden die Schnitte zunächst einem Vorinkubationspuffer ausgesetzt. Das Gewebe wurde nach dem Auftauen rehydriert, der pH-Wert angepasst und lösliche, endogen vorhandene Moleküle und Konglomerate, die im untersuchten Gewebe an die Rezeptoren binden und so zu einer Blockade der Bindungsstellen für die tritiummarkierten Liganden führen könnten, ausgewaschen.

Während der Hauptinkubation erfolgte nach Exposition der Schnitte in einem Puffer, die Bindung entsprechender [³H]-markierter Liganden an die Rezeptoren. Gemäß der gewünschten Zielkonzentration wurde die Konzentration des tritiierten Liganden in der Inkubationslösung eingestellt. Der Szintillationszähler (Liquid Scintillation Analyzer TriCarb 2100 TR, Perkin-Elmer) ermittelte dann die Realkonzentration des radioaktiven Liganden in der jeweiligen Inkubationslösung. Da in diesem ersten Experiment (Inkubation mit dem radioaktiv markierten Liganden) nur die Gesamtbindung des Liganden berücksichtigt wurde, aber während der Inkubation nicht nur die zu untersuchenden Rezeptorstrukturen (spezifische Bindung), sondern wahrscheinlich auch unspezifische Bindungsstellen (UB) anderer Strukturen besetzt werden, verwendete man in einem zweiten Experiment für einige Hirnschnitte kostenintensive, hoch konzentrierte spezifische nichtmarkierte kompetitive Liganden (in µM-Konzentrationen). Durch den Kompetitor wurden die spezifischen Bindungsstellen blockiert und der Ligand konnte somit nur die im Rezeptorautoradiogramm sichtbaren UB markieren. Während des Hauptinkubationsvorganges verblieben die Schnitte, nach einem zuvor festgelegten Schema, in der mit entsprechenden Zusätzen versehenen homogenisierten Lösung, bis sie dem Waschvorgang unterzogen wurden. Der Waschvorgang stoppte die Bindungs- und Lösungsprozesse. Es wurden überschüssige radioaktiv

markierte Liganden und Pufferrückstände ausgespült, da diese zu Artefakten auf der Filmemulsion führen. Dafür wurden die Schnitte in reiner Pufferlösung gesäubert und danach mit destilliertem Wasser abgespült. Abschließend erfolgte unter kaltem Luftstrom (Fön bzw. Ventilator) die Trocknung für alle autoradiografisch markierten Schnitte. Die **Tabelle 4** (Anhang) liefert einen Überblick über die verwendeten Liganden, einschließlich der Pufferlösungen sowie den Inkubations- und Waschzeiten.

2.7.2 Filmbelichtung- und entwicklung

Die radioaktiv markierten Hirnschnitte wurden gemeinsam mit sogenannten „microscales“ Plastik-[³H]-Standards der Firma GE Healthcare mit bekannten Radioaktivitätskonzentrationen auf einem β -strahlenempfindlichen Film ([³H]-Hyperfilm) aufgebracht und in Abhängigkeit vom jeweiligen Liganden für mehrere Wochen in einer Bleikassette im Dunkeln bei 4 °C exponiert (**Tabelle 1**). Bei Raumtemperatur wurden die Filme mit dem Kodak D19 System entwickelt und dann im Kodak Polymax System fixiert. Schlussendlich folgte eine dreißigminütige Waschung der Filme und der Trocknung von diesen. Die auf den belichteten Filmen abgebildeten Hirnschnitte werden als Rezeptorautoradiogramme bezeichnet.

2.7.3 Digitalisierung der Autoradiogramme

Durch das Bildanalysesystem Kontron KS400® wurden die Rezeptorautoradiogramme mittels einer Schwarz-Weiß-Videokamera (AxioCam HRm, Carl Zeiss Mikrolmaging GmbH, Deutschland) digitalisiert. Dazu platzierte man die Filme auf einem Messpult (Flachlicht FI-5x8W, Georg Ronge Lichtquellen), welches für eine diffuse, homogene Ausleuchtung sorgte. Zur Korrektur der in jedem Bild durch Restinhomogenität der Beleuchtung entstandenen Fehler, wurde durch die Aufnahme einer unbelichteten Stelle im Filmhintergrund ein Referenzbild erstellt. Artefakte konnten so beim Erstellen weiterer Bilder vermieden werden. Die digitalisierten Autoradiogramme wurden mit einer Auflösung von 4164 x 3120 Pixel als 8-Bit-Grauwertbilder in einem geordneten Verzeichnis abgespeichert. Zur besseren Abgrenzung der Zytoarchitektur der Hirnregionen wurden neben den Autoradiogrammen histologische Präparate mittels Nissl- und Markscheidenfärbung angefertigt.

2.8 Auswertungsstrategien

2.8.1 Auswertung der Rezeptorautoradiogramme mit MCID

Die Messungen zur densitometrischen Bestimmung der RD wurden durch das Bildverarbeitungssystem MCID Analyses v 7.0 (InterFocus imaging Ltd, Linton, UK)

(<http://www.mcid.co.uk/>) auf einem Computer des Betriebssystems Windows XP durchgeführt. Auf der Basis von in Jülich konzipierten Kalibrierungstabellen durch Messungen von „microscales“ Plastik-[³H]-Standards der Firma GE Healthcare wurde durch Werteübertragung eine interpolierte Kalibrierungskurve mittels einer kubischen Spline-Funktion berechnet (**Abb. 6**). Jedes autoradiographische Bild („total binding“-Bild im tif-Format) wurde nun mit einer Kalibrierungskurve verknüpft und als MCID-Bilddatei abgespeichert. Jedem mittleren Grauwert eines durch eine Region of Interest (ROI) gekennzeichneten Bereiches entsprach eine exakte Ligandenkonzentration (fmol/mg Protein). Der Grauwertebereich liegt zwischen 0 und 255. Als Kennzeichen einer niedrigen Ligandenkonzentration erschienen große Grauwerte in den Autoradiogrammen als hellgraue (ca. 230) bis weiße (255) Pixel. Kleine Grauwerte, welche sich als dunkelgraue (ca. 50) bis schwarze (0) Pixel darstellten, entsprachen einer besonders hohen Konzentration. Den hellsten Hintergrundbereichen wurden in der Kalibrierung dem Ligandenkonzentration 0 fmol/mg zugeordnet.

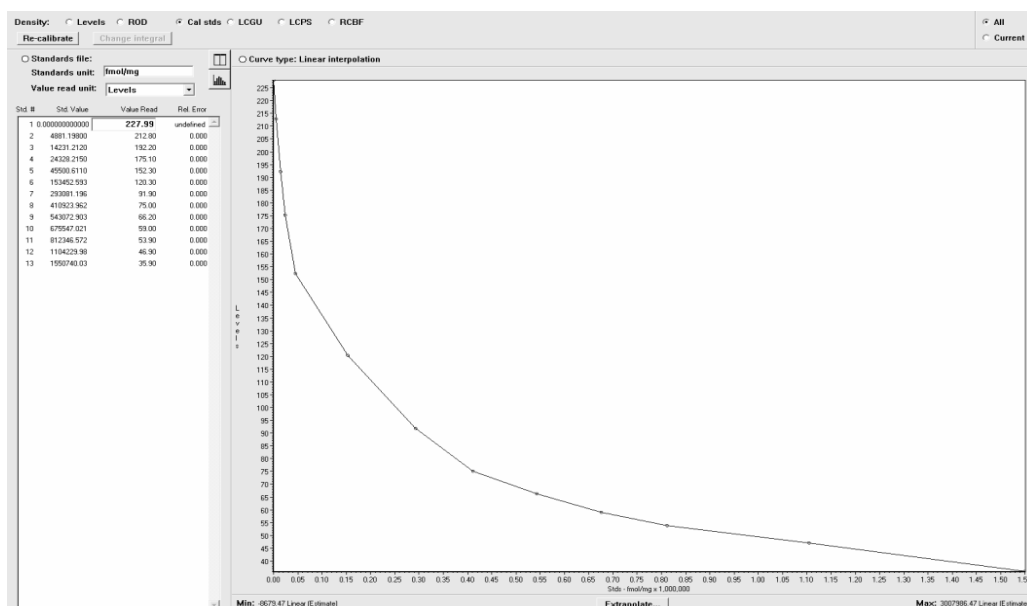


Abbildung 6: Kalibrierungstabelle mit Standardkalibrierungswerten und die daraus konzipierte Kalibrierungskurve in MCID

Darstellung der Grauwerte in Levels (y-Achse) und der Ligandenkonzentration in fmol/mg x 1000000 (x-Achse)

Vor Beginn der eigentlichen Messung wurde zunächst jeweils im ersten „total binding“-Bild einer Schnittserie die Ligandenkonzentration des Hintergrundes, kennzeichnend für die Bindung unspezifischer Liganden, bestimmt. Durch großzügiges Umfahren des Hintergrundes im ersten Bild erfolgte die Umrechnung des mittleren Hintergrundgrauwertes in einen Ligandenbindungswert von MCID. Dieser ermittelte Wert wurde als für die Schnittserie konstanter „unspecific binding“-Wert gespeichert und bei jeglichen Messungen unterschiedlicher Hirnregionen von der gemessenen Konzentration

subtrahiert, sodass hintergrundkorrigierte Ligandenkonzentrationen bestimmt werden konnten. Im Falle einer Abweichung um ± 4 Levels von dem als 0 fmol/mg definierten Grauwert der hier erfassten Ligandenkonzentration des Hintergrundes musste die Kalibrierungskurve für diese Bildserie korrigiert werden, in dem der neu gemessene Wert der Ligandenkonzentration 0 fmol/mg zugeordnet wurde. Zusätzlich zu den hintergrundkorrigierten Ligandenkonzentration wurde die Fläche und der Umfang der gemessenen Region in einer Schnittserie bestehend aus sieben rezeptorautoradiographischen Bildern (**Abb. 9-11**, Anhang) bestimmt. Dem ist anzumerken, dass das achte „unspecific binding“-Bild, welches ursprünglich für die Ermittlung der Konzentration spezifischer Rezeptorbindungsstellen angefertigt wurde, aufgrund der zu geringen Korrelation der dargestellten Hirnareale gegenüber dem „total binding“-Bild nicht genutzt werden konnte und somit verworfen wurde. Nach der Hintergrundbestimmung wurden links- und rechtshemisphärisch zahlreiche Hirnstrukturen in den autoradiographischen Bildern gemessen. Zur Umrandung einzelner Regionen wurde mit Hilfe der Maus eine Konturlinie gelegt. Es entstand eine ROI, in welcher MCID die Grauwerte ermittelte (**Abb. 7**). Insgesamt wurden bezogen auf die neun Liganden 14 verschiedene Regionen in die Messungen einbezogen: CPu, AcB, GP, SNc, STTh, Cl, CG, M, S, MHb, LHb, CA1, DG, Tul und fr. Da in den Autoradiogrammen pro Rezeptor nicht alle Regionen gleich gut sicht- und abgrenzbar waren, erfolgte ligandenspezifisch je eine Auswahl an sicher zu messenden Regionen (**Tabelle 2**). Als Hilfe zur richtigen Identifikation der einzelnen Regionen wurden in Abstimmung zu den mikroskopisch betrachtbaren, extra angefertigten histologischen Präparaten in Nissl- und Markscheidenfärbung, die coronalen Schnittebenen mit exakter Benennung der Regionen aus dem Atlas „The Rat Brain“ von Paxinos und Watson (2007) hinzugezogen.

Tabelle 2: Auflistung der gemessenen Regionen pro Ligand

* Ergebnisse befinden sich im Anhang

[³H]-Ligand	Region
Oxotremorin *	CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, SNc
AF-DX 384 *	CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, SNc
Epibatidin	CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, SNc, STTh, LHb, MHb, fr
Fallyprid	CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, SNc, STTh, Tul, LHb
Muscimol	CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG
Prazosin *	CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, SNc, STTh
UK 14,304 *	CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, SNc
Ketanserin	CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, SNc, STTh, Cl
AMPA *	CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, Tul

Durch Artefakte und herstellungs-/ bearbeitungsbedingte Qualitätsverluste (Einrisse, Faltenbildung, unterschiedliche Schichtdicke) konnten partiell nicht alle Regionen bzw. nur Anteile dieser gemessen werden. Kleinste granuläre Artefakte im Messbereich wurden mit in die Auswertung eingeschlossen, da aufgrund der geringen Größe und Konstanz keine Relevanz für den gemittelten Endwert entstand. Während gut abgrenzbare vereinzelt auftretende größere Artefakte durch geschicktes Umranden von den Messungen ausgeschlossen werden konnte (**Abb. 7**), wurden stark beschädigte Autoradiogramme aus der Messreihe genommen.

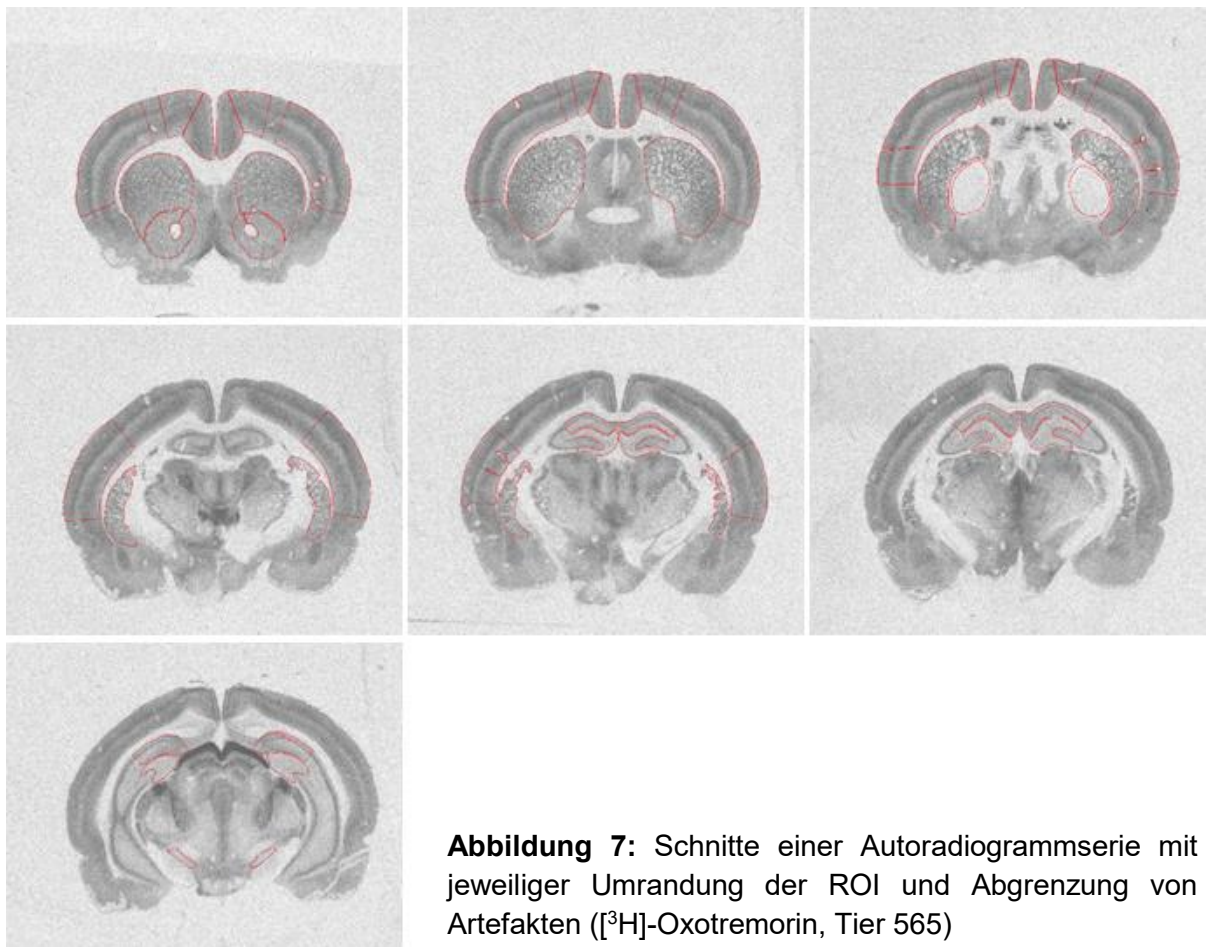


Abbildung 7: Schnitte einer Autoradiogrammserie mit jeweiliger Umrandung der ROI und Abgrenzung von Artefakten ($[^3\text{H}]$ -Oxotremorin, Tier 565)

Schlussendlich folgte die automatische tabellarische Auflistung der gemessenen Ligandenkonzentrationen nach Abzug des „unspecific binding“-Wertes durch MCID (**Abb. 8**). MCID ermittelte hierbei stellenweise rot geschriebene Messwerte, in deren Berechnung vereinzelt Pixel mit einem Helligkeitswert größer als der für 0 fmol/mg definierten Wert eingingen. Da der mittlere Grauwert aber aus allen Pixeln bestimmt wird, konnten diese singulär auftretenden helleren Pixel vernachlässigt werden.

		Subject: 7		Section: Section 1		Region: AcC Left			
		Current subject		Current section		Current region			
		All subjects		All sections		All regions		Clear	
Section	Region	Target	Ch 1	Ch 2	Ch 2	Ch 2	Ch 1	Ch 1	
			Td Bind - fmol/mg	NS Bind - fmol/mg	S Bind - fmol/mg	S Bind - % (fmol/mg)	Area - pixel	Perimeter - pixel	
Section 1	CG Left	1	2.8894e+004	201.06360349	2.8863e+004	99.30383227	103813.000	1331.021	
	CG Right	1	2.9730e+004	201.06360349	2.9537e+004	99.32381723	84908.000	1997.095	
	M Left	1	2.9799e+004	201.06360349	2.9598e+004	99.32519439	175231.000	1746.794	
	M Right	1	2.6059e+004	201.06360349	2.5898e+004	99.22953162	200122.000	2532.301	
	S Left	1	2.2322e+004	201.06360349	2.2121e+004	99.09917947	320443.000	2718.777	
	S Right	1	1.5146e+004	201.06360349	1.4945e+004	98.67238841	263767.000	2352.059	
	CPu Left	1	3.3712e+004	201.06360349	3.3111e+004	99.39635149	578028.000	3698.544	
	CPu Right	1	1.3795e+004	201.06360349	1.3554e+004	98.53807887	53226.000	2787.484	
	AcC Left	1	2.6739e+004	201.06360349	2.6537e+004	99.24796304	51695.000	1117.209	
	AcC Right	1	1.9089e+004	201.06360349	1.8887e+004	98.94553034	39304.000	1051.388	
	AcS Left	1	2.2624e+004	201.06360349	2.2423e+004	99.11121092	28549.000	866.279	
	AcS Right	1	1.8074e+004	201.06360349	1.7873e+004	98.88741893	34199.000	1050.028	
	CL Left	1	3.5055e+004	201.06360349	3.4854e+004	99.42637792	10444.000	406.888	
	CL Right	1	3.3376e+004	201.06360349	3.3175e+004	99.39752912	12991.000	449.625	
	AcB Left	1	2.3843e+004	201.06360349	2.3742e+004	99.16016839	63320.000	1572.086	
	AcB Right	1	1.9133e+004	201.06360349	1.8932e+004	98.94903930	72001.000	1727.392	
Section 2	CG Left	1	2.6999e+004	201.06360349	2.6797e+004	99.25518496	83082.000	1250.597	
	CG Right	1	2.4927e+004	201.06360349	2.4726e+004	99.19330264	86671.000	1302.752	
	M Left	1	3.0959e+004	201.06360349	3.0358e+004	99.34198631	130416.000	1460.932	
	M Right	1	3.0284e+004	201.06360349	3.0083e+004	99.33606004	128529.000	1438.014	
	S Left	1	2.0949e+004	201.06360349	2.0748e+004	99.04011188	309670.000	2602.657	
	S Right	1	1.8256e+004	201.06360349	1.8054e+004	98.88885071	314657.000	2402.424	
	CPu Left	1	2.4770e+004	201.06360349	2.4569e+004	99.18918579	488492.000	3231.849	
	CPu Right	1	1.3934e+004	201.06360349	1.3733e+004	98.55685492	439063.000	2991.110	
	GP Left	1	7.3611e+003	201.06360349	7.1600e+003	97.26830207	137923.000	1406.229	
	GP Right	1	6.2959e+003	201.06360349	6.0548e+003	96.78586791	112587.000	1239.312	
	CG Left	1	2.0105e+004	201.06360349	1.9904e+004	98.99985275	64694.000	1113.739	
	CG Right	1	1.8186e+004	201.06360349	1.7985e+004	98.89429634	7172.000	1193.963	
	M Left	1	2.6872e+004	201.06360349	2.6471e+004	99.24038580	143218.000	1537.947	
	M Right	1	2.4087e+004	201.06360349	2.3886e+004	99.16519112	136381.000	1509.009	
	S Left	1	1.7212e+004	201.06360349	1.7011e+004	98.83172556	241889.000	2420.983	
	S Right	1	1.6795e+004	201.06360349	1.6584e+004	98.80203768	391231.000	2446.262	
Section 3	CPu Left	1	2.0339e+004	201.06360349	2.0138e+004	99.01133675	295746.000	2789.523	
	CPu Right	1	1.4622e+004	201.06360349	1.4621e+004	99.64335745	254441.000	3126.126	
	GP Left	1	3.9806e+003	201.06360349	3.7794e+003	94.94826589	139653.000	1417.884	
	GP Right	1	4.2149e+003	201.06360349	4.0138e+003	95.22916477	149665.000	1462.944	
	S Left	1	1.8359e+004	201.06360349	1.8133e+004	98.90325357	213683.000	2143.159	
	S Right	1	1.8832e+004	201.06360349	1.8491e+004	98.92421065	232734.000	2560.780	
	CPu Left	1	1.8860e+004	201.06360349	1.8658e+004	98.93378371	47479.000	2258.391	
	CPu Right	1	1.4898e+004	201.06360349	1.4657e+004	98.64667412	33901.000	1641.627	
	S Left	1	1.6855e+004	201.06360349	1.6654e+004	98.80698664	211311.000	2227.702	
	S Right	1	1.5719e+004	201.06360349	1.5518e+004	98.72076238	259442.000	2599.264	
	CPu Right	1	8.7256e+003	201.06360349	8.5245e+003	97.69549181	29383.000	592.138	
	CA1 Left	1	1.1201e+004	201.06360349	1.1000e+004	98.20471973	53178.000	1645.648	
	CA1 Right	1	1.0289e+004	201.06360349	1.0088e+004	98.04537369	46574.000	1306.626	
	DG Left	1	9.9730e+003	201.06360349	9.7719e+003	97.98371582	79529.000	1651.851	
	DG Right	1	9.3034e+003	201.06360349	9.1023e+003	97.63860538	92289.000	1713.125	
	CA1 Left	1	9.9850e+003	201.06360349	9.7839e+003	97.98614771	79562.000	1772.414	
Mean			1.9136e+004	201.06360349	1.8934e+004	98.68296491	151628.564	1741.877	
SD			1.2155e+004	0.00000000	7.4950e+003	0.85661571	137078.934	732.346	

Abbildung 8: Auflistung der Ligandenkonzentrationen aller Regionen in den sieben Sektionen eines Rezeptors in einer von MCID erstellten Ergebnistabelle

2.8.2 Berechnung der Rezeptordichten aus den mittleren Grauwerten

Nach beendeter Auswertung der Schnittserien erfolgte die Berechnung der RD durch aus den mittleren Grauwerten gemessene Ligandenkonzentrationen mit folgender

$$\text{Formel: } RD \left[\frac{\text{fmol}}{\text{mg}} \right] = \frac{GW}{SA \left[\frac{\text{Ci}}{\text{mmol}} \right]} \times \frac{Kd [\text{nM}] + RK [\text{nM}]}{RK [\text{nM}]}$$

Die RD ergibt sich sowohl aus dem mittleren gemessenen und kalibrierten Grauwert (GW), der aus MCID in das Tabellenkalkulationsprogramm eingefügt wurde als auch aus spezifischen Konstanten (spezifische Aktivität (SA), Dissoziationskonstante (Kd) und Realkonzentration (RK)) (**Tabelle 5**, Anhang).

Die spezifische Aktivität repräsentiert die Strahlungsaktivität des jeweiligen Liganden. Die Dissoziationskonstante, als Richtwert für die Ligandenkonzentration im Inkubationsmedium, gibt die halbmaximale Sättigungskonzentration an und stellt das Maß für die Affinität eines Liganden am Rezeptor dar. Es gilt: je kleiner die Dissoziationskonstante, umso höher ist seine Affinität. Die Realkonzentration steht für die tatsächliche Konzentration im genutzten Inkubationsmedium. Für jeden Schnitt einer Bildserie wurde links- und rechtshemisphärisch die flächengewichtete RD der spezifischen Hirnregionen einzeln bestimmt. Um jedem Tier strukturspezifisch eine RD zuzuordnen

zu können, wurde pro Region der flächengewichtete Mittelwert (MW) einer Schnittserie berechnet.

2.8.3 Grafische Darstellung

Schlussendlich folgte die grafische Darstellung der berechneten flächengewichteten RD in Microsoft Office Excel 2010 v. 14.0. Zur Veranschaulichung der RD-Werte im Seitenvergleich wurde in zweidimensionaler Auftragung ein Übersichtshistogramm aller sieben Untersuchungsgruppen, bestehend K und den sechs Untergruppen von L konzipiert. Zum besseren Vergleich erfolgte in vereinfachter Darstellung, durch Zusammenfassen der Untergruppen von L, die Anfertigung von Gruppenhistogrammen für K und L. Mithilfe von Origin v. 8.1 wurden Punktdiagramme („scatter plots“), welche die RD der einzelnen Tiere einer Versuchsgruppe aufzeigen, generiert. Diese Darstellung ermöglicht regionsspezifisch eine Beurteilung sowohl der Streuung als auch rechts- und linksseitiger Differenzen der Werte innerhalb einer Versuchsgruppe.

2.8.4 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 20.0. Es wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) unter Verwendung eines allgemeinen linearen Modelles durchgeführt. Bei Signifikanznachweis in der ANOVA folgte der Post-Hoc-Test mit Bonferroni-Holm Korrektur mit dem Faktor Gruppe. Ergebnisse mit Wert $p \leq 0,05$ galten hierbei als signifikant. Alle Werte wurden als MW \pm Standardabweichung (SD) angegeben.

3 Ergebnisse

Eine Auflistung der mittleren flächengewichteten RD von K und L aller Rezeptoren (MW \pm SD) findet sich in **Tabelle 6** (Anhang).

3.1 M₂-Rezeptoragonist – [³H]-Oxotremorin

Die Ergebnisse der Messungen für die Regionen CPu, AcB, GP und SNc befinden sich im Anhang (siehe 6.1). Neben den im Anhang dargestellten Regionen wurden auch CG, M, S, CA1 und DG untersucht. Da sich hier jedoch keine relevanten Veränderungen ergaben, sind diese nicht graphisch gezeigt.

3.2 M₂-Rezeptorantagonist – [³H]-AF-DX 384

Die Ergebnisse der Messungen für die Regionen CPu, AcB, GP und SNc befinden sich im Anhang (siehe 6.2). Neben den im Anhang dargestellten Regionen wurden auch

CG, M, S, CA1 und DG untersucht. Da sich hier jedoch keine relevanten Veränderungen ergaben, sind diese nicht graphisch gezeigt.

3.3 nACh-Rezeptoragonist – [³H]-Epibatidin

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Messungen für die Regionen CG, M, S, CPu, AcB, GP, SNc, ST_H, LHb und fr einzeln dargestellt. Neben den dargestellten Regionen wurden auch CA1, DG und MHb untersucht. Da sich hier jedoch keine relevanten Veränderungen ergaben, sind diese nicht graphisch gezeigt

3.3.1 Cingulärer Cortex

In **Diagramm 1** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten nACh-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 474 ± 40 fmol/mg Protein bzw. rechts von 464 ± 41 fmol/mg Protein und für L (n=41) links von 404 ± 39 fmol/mg Protein bzw. rechts von 344 ± 40 fmol/mg Protein. Nachweisbar ist eine signifikante Abnahme der RD bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K links um 15% ($p \leq 0,01$) und rechts 26% ($p \leq 0,001$). Bei L ist interhemisphärisch ein hoch signifikantes Absinken der RD um 15% auf der rechten Hemisphäre zu beobachten.

Diagramm 2 dient der Darstellung der mittleren flächengewichteten RD im CG nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen: L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M. Nach Läsion liegt, wie auch in **Diagramm 1** sichtbar, eine generell leichte Abnahme der RD links und deutlich signifikant in allen Gruppen rechts vor. Die Höhe der nACh-RD schwankt gleichmäßig links zwischen 356 fmol/mg Protein (L6W3M) und 443 fmol/mg Protein (L6W) und rechts zwischen 303 fmol/mg Protein (L6W3M) und 371 fmol/mg Protein (L6W). Statistisch signifikante Unterschiede bei der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K konnten in den Gruppen links bei L6W3M mit $p \leq 0,001$, L6W6M mit $p \leq 0,01$, L6W9M mit $p \leq 0,05$ und rechts bei L3W bzw. L6W mit $p \leq 0,01$ und L6W1M, L6W3M, L6W6M bzw. L6W9M mit $p \leq 0,001$ ermittelt werden. Große Schwankungen der SD sind nicht vorhanden. Interhemisphärisch sind keine relevanten Änderungen der nACh-RD errechnet worden. Im **Diagramm 3** wird zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD im CG der einzelnen Versuchsgruppen dargestellt. Während die Werte für K nahe am Nullwert schwanken, ist in allen nachfolgenden Untersuchungsgruppen eine eindeutige Verschiebung zu einer rechtsseitig niedrigeren RD zu erkennen. Alle Werte liegen mit geringer Streubreite im negativen Bereich.

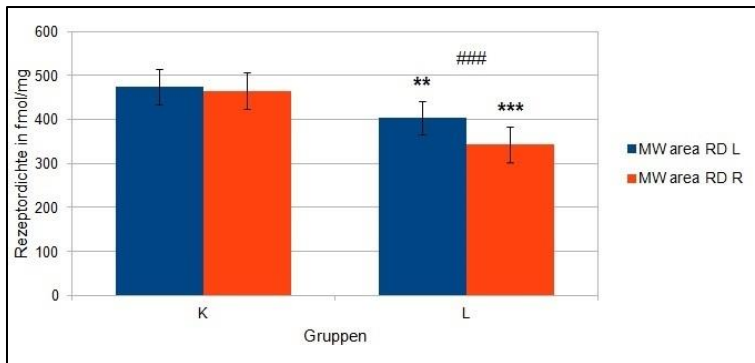


Diagramm 1: Darstellung der nACh-RD von K und L im CG

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

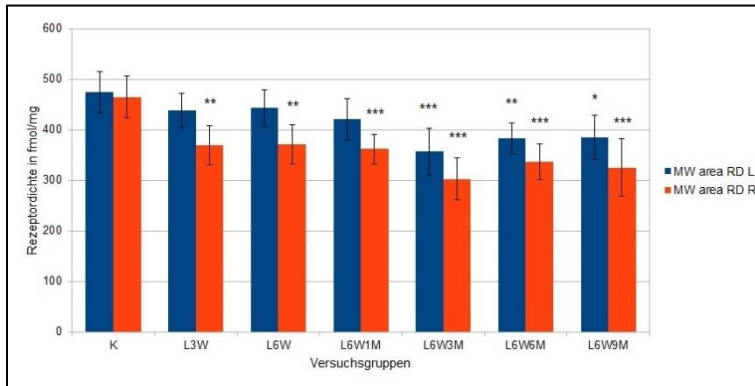


Diagramm 2: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CG

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$.

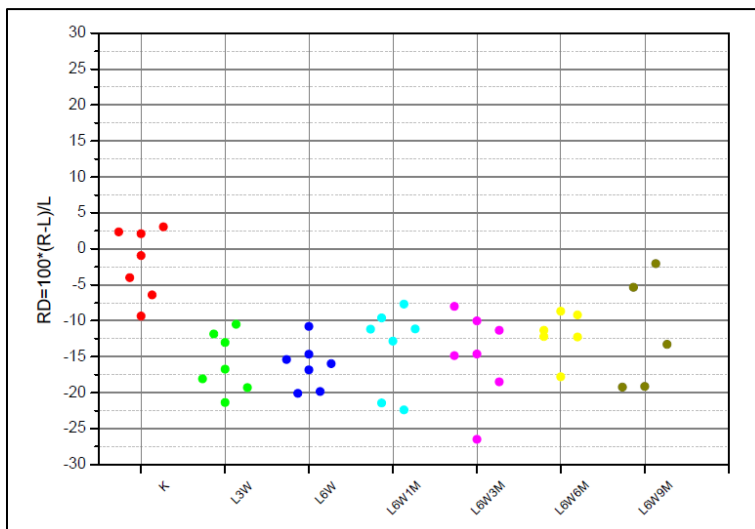


Diagramm 3: Darstellung der relativen nACh-RD im CG

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.3.2 Motorischer Cortex

In **Diagramm 4** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten nACh-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=7$) links von 405 ± 31 fmol/mg Protein bzw. rechts von 383 ± 25 fmol/mg Protein und für L ($n=41$) links von 325 ± 32 fmol/mg Protein bzw. rechts von 296 ± 32 fmol/mg Protein. Nachweisbar ist eine hochsignifikante Abnahme ($p \leq 0,001$) der RD bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K links um 20% und rechts 23% um. Während bei L interhemisphärisch ein sehr signifikantes Absinken der nACh-RD um 9% auf der rechten Hemisphäre zu beobachten ist, liegt bei K eine kleine Differenz von 22 fmol/mg Protein vor. Zur Darstellung der mittleren

flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M), die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen, dient das **Diagramm 5**. Die Höhe der nACh-RD, welche bei längerer Überlebenszeit leicht abnimmt, schwankt gleichmäßig links zwischen 280 fmol/mg Protein (L6W3M) und 353 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 258 fmol/mg Protein (L6W3M) und 320 fmol/mg Protein (L3W). Große Schwankungen der SD sind nicht vorhanden. Interhemisphärisch sind keine relevanten Änderungen nachweisbar. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Hemisphäre von K konnten Signifikanzen vom Niveau $p \leq 0,05$ (links: L6W, L6W9M; rechts: L3W, L6W), $p \leq 0,01$ (links: L6W1M; rechts: L6W9M) und $p \leq 0,001$ (links: L6W3M, L6W6M; rechts: L6W1M, L6W3M, L6W6M) ermittelt werden. Im **Diagramm 6** wird zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen dargestellt. Allen Untersuchungsgruppen gemein ist eine leichte homogene Verschiebung der nACh-RD mit geringer Streuweite in den negativen Bereich unterhalb der x-Achse. Lediglich ein positiver Ausreißer liegt in Gruppe L6W vor.

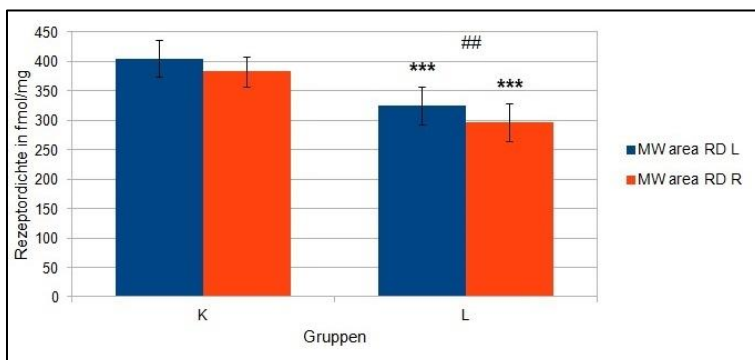


Diagramm 4: Darstellung der nACh-RD von K und L im M

Alle Daten einer Gruppe werden als $MW \pm SD$ angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = ##$.

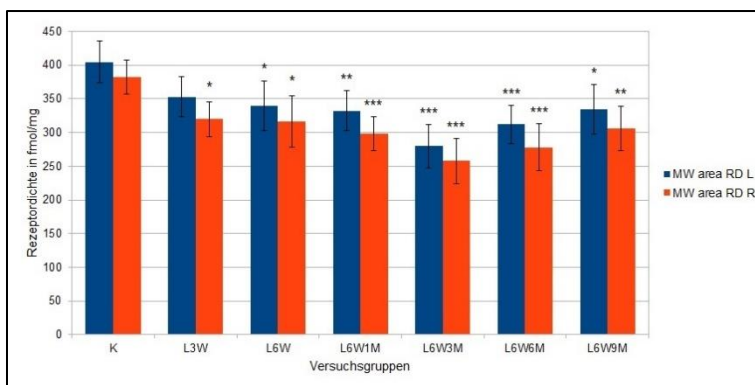


Diagramm 5: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im M

Alle Daten einer Gruppe werden als $MW \pm SD$ angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$.

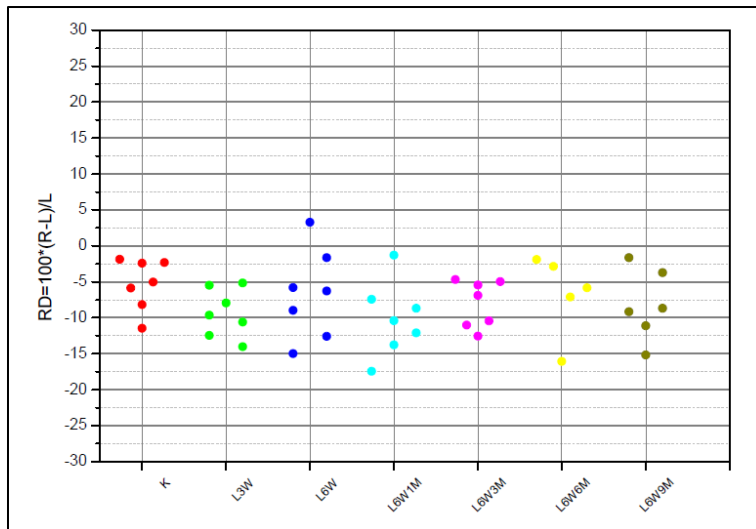


Diagramm 6: Darstellung der relativen nACh-RD im M

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.3.3 Somatosensorischer Cortex

In **Diagramm 7** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten nACh-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=7$) links von 343 ± 26 fmol/mg Protein bzw. rechts von 340 ± 36 fmol/mg Protein und für L ($n=41$) links von 283 ± 26 fmol/mg Protein bzw. rechts von 247 ± 25 fmol/mg Protein. Nachweisbar ist eine hoch signifikante Abnahme ($p \leq 0,001$) der RD bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige von K links um 18% und rechts um 27%. Bei L ist interhemisphärisch ein hoch signifikantes Absinken ($p \leq 0,001$) der RD um 13% auf der rechten Hemisphäre zu beobachten.

Diagramm 8 dient der Darstellung der mittleren flächengewichteten nACh-RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, die kennzeichnend die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen: L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M. Nach Läsion liegt eine generell leichte, bei längerer Überlebenszeit tendenziell zunehmende Reduktion der RD links und hoch signifikant in allen Versuchsgruppen rechtsseitig vor. Die Höhe der RD schwankt gleichmäßig links zwischen 247 fmol/mg Protein (L6W3M) und 320 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 220 fmol/mg Protein (L6W3M) und 272 fmol/mg Protein (L6W). Statistisch signifikante Unterschiede bei der Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K konnten links bei L6W3M bzw. L6W6M mit $p \leq 0,001$, L6W bzw. L6W9M mit $p \leq 0,05$ und rechts bei allen Versuchsgruppen mit $p \leq 0,001$ ermittelt werden. Große Schwankungen der SD sind nicht vorhanden. Interhemisphärisch sind die Untersuchungsgruppen L3W und L6W1M durch signifikante Veränderungen der RD ($p \leq 0,05$) charakterisiert. Im **Diagramm 9** wird zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen dargestellt. Die Werte von K sind um den Nullwert

homogen verteilt. Den nachfolgenden Gruppen ist eine leichte homogene Verschiebung der nACh-RD mit geringer Streuweite in den negativen Bereich gemein. Lediglich L6W existieren zwei Ausreißer in den positiven Abschnitt.

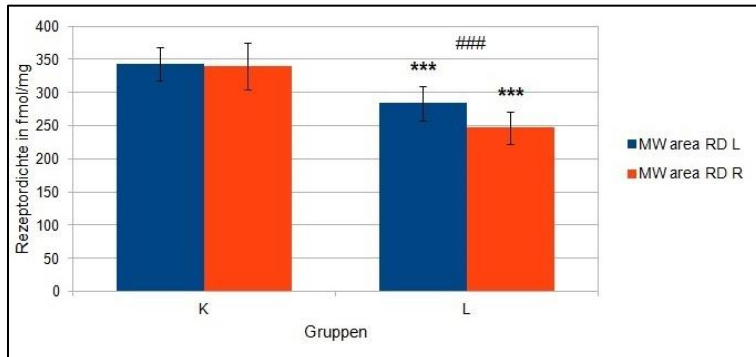


Diagramm 7: Darstellung der nACh-RD von K und L im S

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

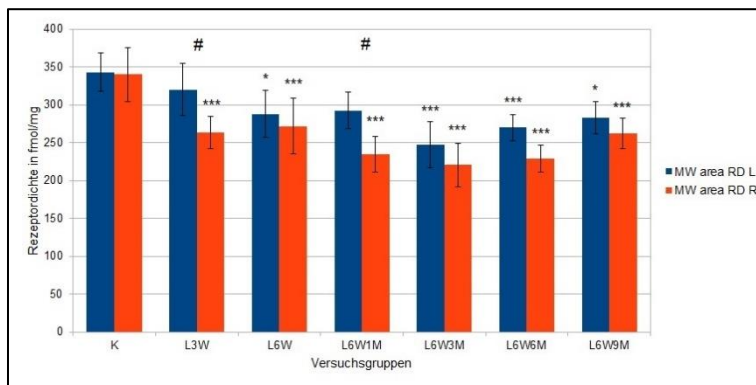


Diagramm 8: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im S

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = \#$.

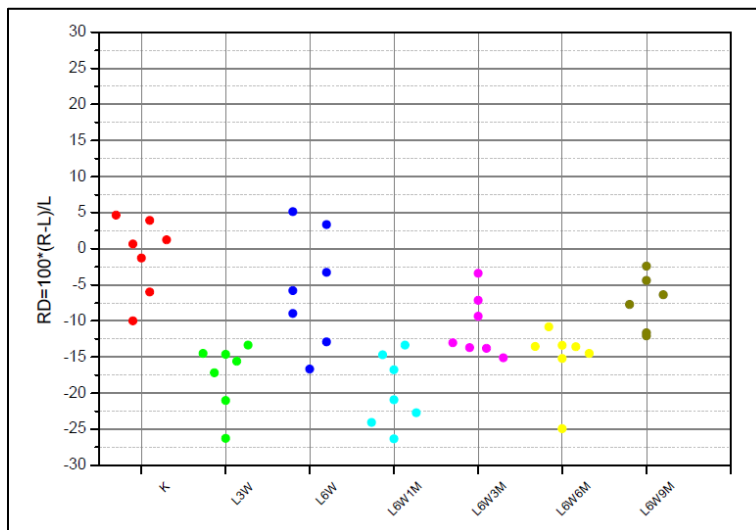


Diagramm 9: Darstellung der relativen nACh-RD im S

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.3.4 Striatum

In **Diagramm 10** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten nACh-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=7$) links von 387 ± 31 fmol/mg Protein bzw. rechts von 378 ± 19 fmol/mg Protein und für L ($n=41$) links von 316 ± 24 fmol/mg Protein bzw. rechts von 134 ± 21 fmol/mg Protein. Nachweisbar ist eine hoch signifikante Abnahme

($p \leq 0,001$) der RD bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K links um 18% und rechts 65% um. Bei L ist interhemisphärisch ebenfalls ein massives hoch signifikantes Absinken ($p \leq 0,001$) der RD um 58% auf der rechten Hemisphäre zu beobachten. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten RD im CPu nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M), die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen, dient das **Diagramm 11**. Die Höhe der nACh-RD schwankt gleichmäßig bei geringer SD links zwischen 279 fmol/mg Protein (L6W3M) und 355 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 118 fmol/mg Protein (L6W3M) und 147 fmol/mg Protein (L3W). Interhemisphärisch ist bei L eine hoch signifikante Änderung ($p \leq 0,001$) nachweisbar. Bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige Seite von K konnten Signifikanzen vom Niveau $p \leq 0,001$ in allen Gruppen außer L3W links festgestellt werden. Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD im CPu der einzelnen Gruppen dient das **Diagramm 12**. Während die Werte für K homogen am Nullwert verteilt sind, befinden sich in allen nachfolgenden läsierten Gruppen die Werte gleichmäßig im negativen Bereich. Die Versuchswerte liegen zwischen -50% und -60%.

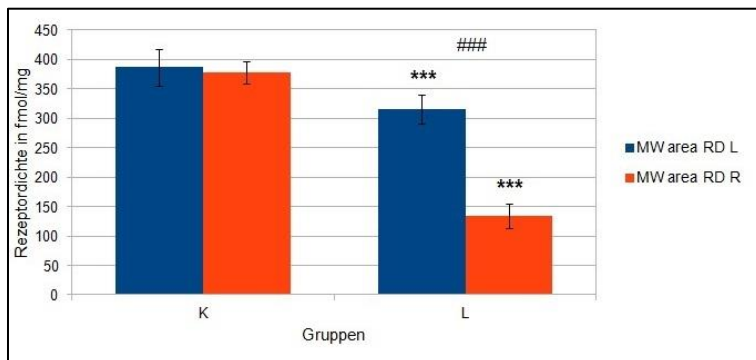


Diagramm 10: Darstellung der nACh-RD von K und L im CPu

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

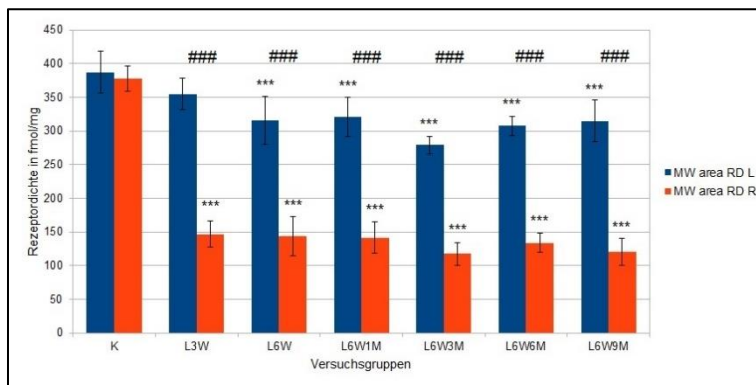


Diagramm 11: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit Alters im CPu

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

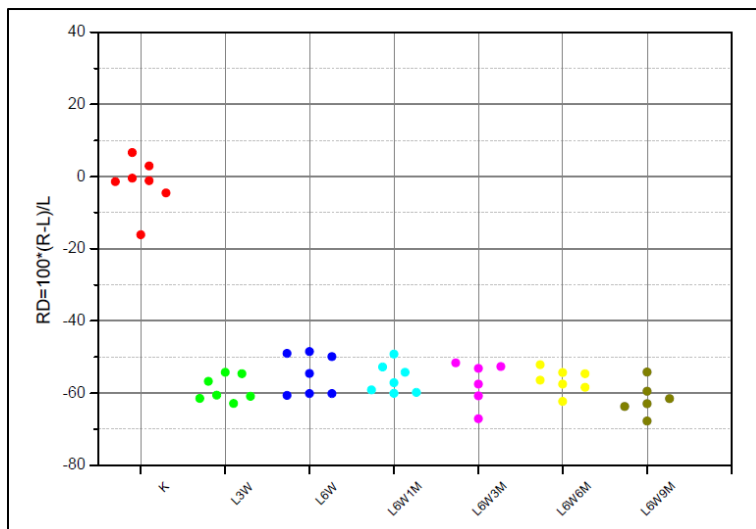


Diagramm 12: Darstellung der relativen nACh-RD im CPU

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.3.5 Nucleus accumbens

In **Diagramm 13** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten nACh-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=7$) links von 378 ± 41 fmol/mg Protein bzw. rechts von 376 ± 29 fmol/mg Protein und für L ($n=38$) links von 311 ± 35 fmol/mg Protein bzw. rechts von 151 ± 25 fmol/mg Protein. Nachweisbar ist eine signifikante Abnahme der RD bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K links um 18% ($p \leq 0,01$) und rechts 60% ($p \leq 0,001$) um. Bei L ist interhemisphärisch ein massives hoch signifikantes Absinken der RD um 52% auf der rechten Hirnhälfte zu beobachten. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten nACh-RD im AcB nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M), welche kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen, dient das **Diagramm 14**. Die Höhe der nACh-RD bei L schwankt homogen bei geringer SD links zwischen 250 fmol/mg Protein (L6W3M) und 360 fmol/mg Protein (L3W) und rechts deutlich niedriger zwischen 127 fmol/mg Protein (L6W3M) und 178 fmol/mg Protein (L6W1M). Interhemisphärisch sind in allen läsionierten Untersuchungsgruppen hoch signifikante Änderungen ($p \leq 0,001$) nachweisbar. Statistisch signifikante Unterschiede bei der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige von K konnten links bei L6W3M mit $p \leq 0,001$, L6W6M mit $p \leq 0,01$ und L6W mit $p \leq 0,05$ und rechts bei allen Versuchsgruppen mit $p \leq 0,001$ ermittelt werden. Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen dient das **Diagramm 15**. Während die Werte für K homogen am Nullwert verteilt sind, befinden sich in allen nachfolgenden Gruppen die Werte gleichmäßig im negativen Bereich. Die Werte schwanken mäßig zwischen -35% und -75%.

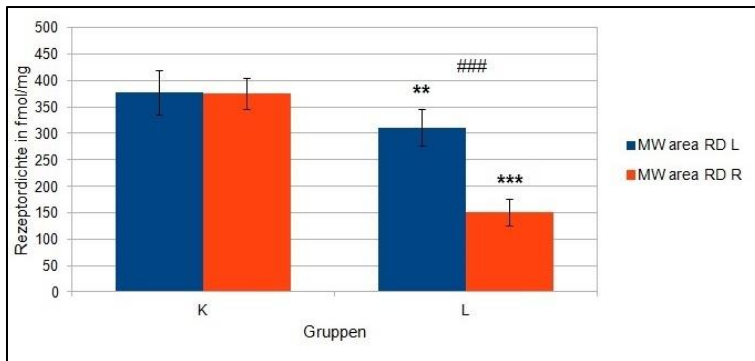


Diagramm 13: Darstellung der nACh-RD von K und L im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

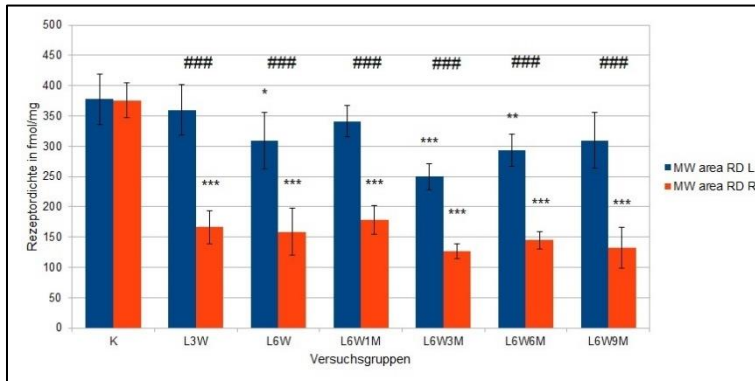


Diagramm 14: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

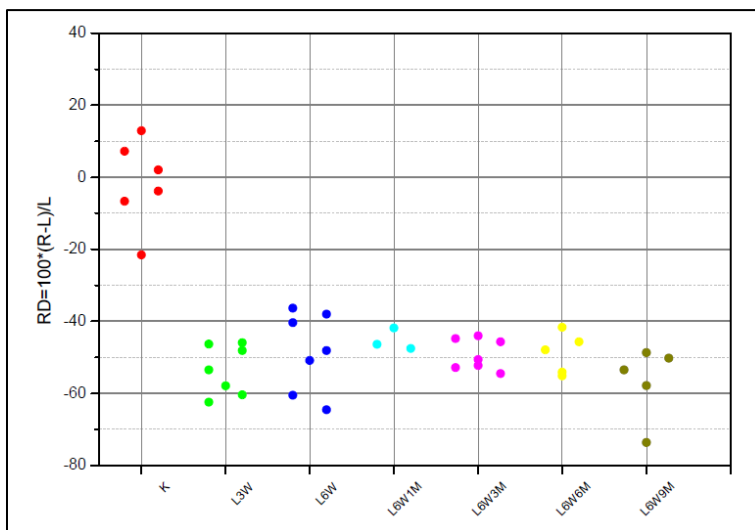


Diagramm 15: Darstellung der relativen nACh-RD im AcB

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.3.6 Globus pallidus

In **Diagramm 16** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten nACh-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=6) links von 139 ± 31 fmol/mg Protein bzw. rechts von 152 ± 25 fmol/mg Protein und für L (n=40) links von 107 ± 19 fmol/mg Protein bzw. rechts von 84 ± 19 fmol/mg Protein. Nachweisbar ist eine signifikante Abnahme der RD bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K links um 23% ($p \leq 0,01$) und rechts 45% ($p \leq 0,001$) um. Während bei L interhemisphärisch ein hoch signifikantes Absinken der RD um 22% im rechten GP zu beobachten ist, steigt sie bei K um 9% leicht an. **Diagramm 17** dient der Darstellung der mittleren flächen-

gewichteten RD des GP nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen: L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M. Nach Läsion liegt eine Abnahme der nACh-RD beidseits vor (rechts mehr als linksseitig). Die Höhe der RD schwankt bei den läsierten Gruppen gleichmäßig links zwischen 93 fmol/mg Protein (L6W9M) und 118 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 70 fmol/mg Protein (L6W9M) und 97 fmol/mg Protein (L6W6M). Statistisch signifikante Unterschiede bei der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Hemisphäre von K konnten links, obwohl eine eindeutig sichtbare abfallende Veränderung vorliegt, nur bei L6W9M mit $p \leq 0,05$ und rechts bei allen Gruppen mit $p \leq 0,001$ nachgewiesen werden. Große Schwankungen der SD sind nicht vorhanden. Interhemisphärisch wurden keine signifikanten Änderungen ermittelt. Im **Diagramm 18** wird zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD des GP der einzelnen Versuchsgruppen dargestellt. Die Werte von K liegen leicht oberhalb des Nullwertes im positiven Bereich. L ist eine homogene Verschiebung der RD mit recht großer Streuweite von -60% bis +17% in den negativen Bereich gemein. In Gruppe L6W6M liegen zwei Ausreißer im positiven Abschnitt vor.

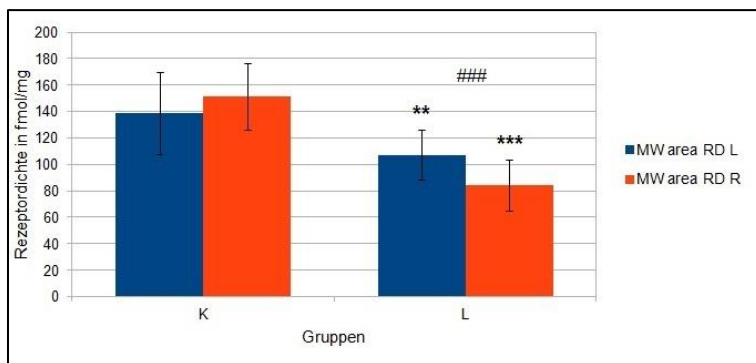


Diagramm 16: Darstellung der nACh-RD von K und L im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$. $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

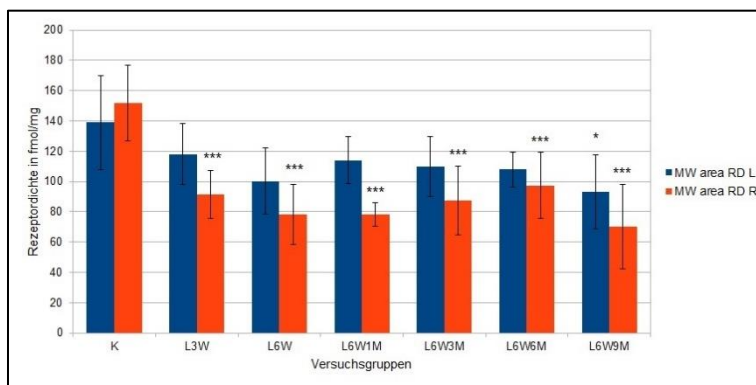


Diagramm 17: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,001 = ***$.

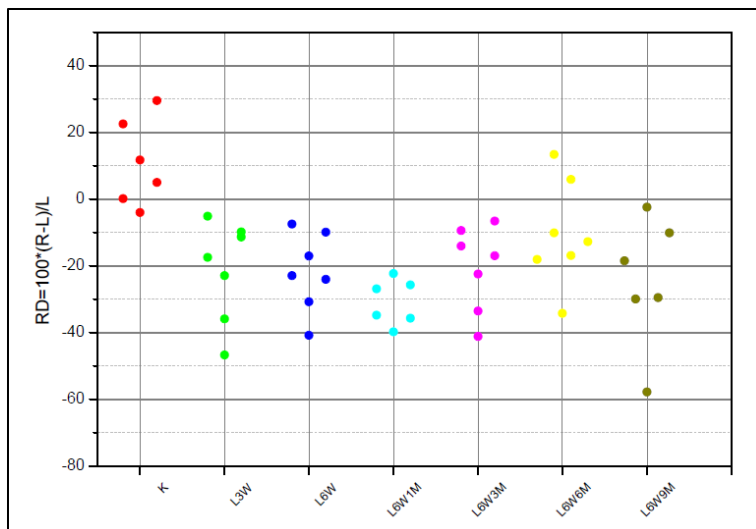


Diagramm 18: Darstellung der relativen nACh-RD im GP

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.
Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz.
Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.3.7 Substantia nigra pars compacta

In **Diagramm 19** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten nACh-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=6$) links von 704 ± 48 fmol/mg Protein bzw. rechts von 692 ± 53 fmol/mg Protein und für L ($n=33$) links von 570 ± 54 fmol/mg Protein bzw. rechts von 73 ± 21 fmol/mg Protein. Nachweisbar ist eine hoch signifikante Abnahme der RD bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K links um 19% und rechts 89% um. Bei L ist interhemisphärisch ein massives hoch signifikantes Absinken der RD ($p \leq 0,001$) um 87% in der rechten SNc zu beobachten.

Diagramm 20 dient zur Darstellung der mittleren flächengewichteten nACh-RD nach Aufteilung von L in sechs Versuchsgruppen unterschiedlicher Überlebenszeit (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M). In allen läsionierten Gruppen ist eine kontinuierliche rechtsseitige Verminderung der RD um 85% bis 92% zu betrachten. Diese interhemisphärische Änderung ist in allen Gruppen hoch signifikant ($p \leq 0,001$). Die Messungen sind bei geringer SD nur minimalen Schwankungen unterworfen. Die Höhe der nACh-RD bei L links zwischen 499 fmol/mg Protein (L6W9M) und 651 fmol/mg Protein (L6W1M) und rechts zwischen 44 fmol/mg Protein (L6W6M) und 87 fmol/mg Protein (L6W1M). Bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K sind hohe signifikante Unterschiede links in den Gruppen L6W, L6W3M, L6W6M bzw. L6W9M und rechts überall nachgewiesen worden. Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen dient das **Diagramm 21**. Während die Werte für K homogen am Nullwert verteilt sind, befinden sich die Werte in allen nachfolgenden Gruppen gleichmäßig im negativen Bereich. Die Werte schwanken mäßig zwischen -75% und -100%.

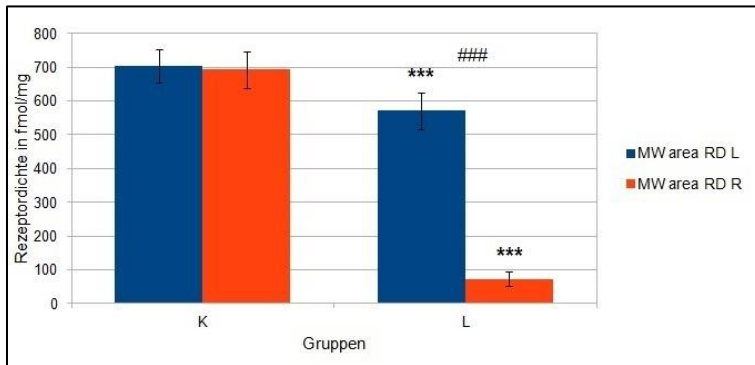


Diagramm 19: Darstellung der nACh-RD von K und L in der SNC

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

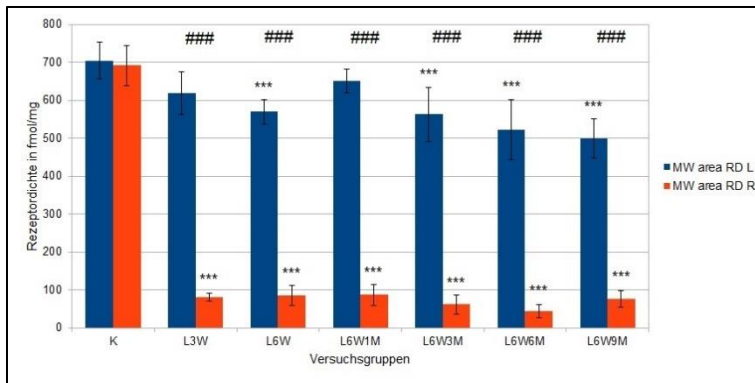


Diagramm 20: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit in der SNC

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

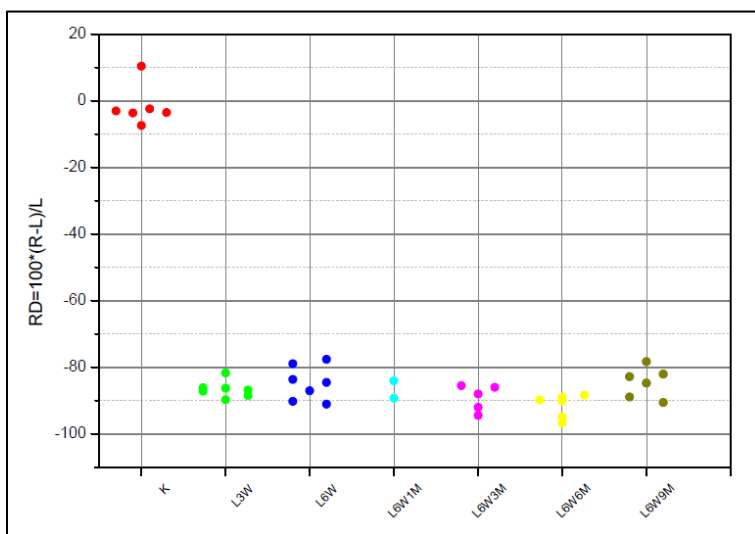


Diagramm 21: Darstellung der relativen nACh-RD in der SNC

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.3.8 Nucleus subthalamicus

In **Diagramm 22** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten nACh-RD des STh zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=7$) links von 230 ± 36 fmol/mg Protein bzw. rechts von 228 ± 29 fmol/mg Protein und für L ($n=37$) links von 172 ± 20 fmol/mg Protein bzw. rechts von 141 ± 27 fmol/mg Protein. Nachweisbar ist eine hoch signifikante Abnahme ($p \leq 0,001$) der RD bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Hemisphäre von K links um 25% und rechts 38% um. Bei L ist zusätzlich noch interhemisphärisch ein massives hoch signifikantes Absinken ($p \leq 0,001$) der

nACh-RD um 18% im rechten STh zu beobachten. **Diagramm 23** dient der Darstellung der mittleren flächengewichteten nACh-RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen: L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M. Nach Läsion liegt eine generell leichte Abnahme der nACh-RD beidseits in allen Gruppen vor. Die Höhe der RD schwankt gleichmäßig links zwischen 164 fmol/mg Protein (L6W9M) und 184 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 131 fmol/mg Protein (L3W) und 158 fmol/mg Protein (L6W1M). Statistisch signifikante Unterschiede bei der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K konnten links bei L6W bzw. L6W1M mit $p \leq 0,05$, L6W3M, L6W6M bzw. L6W9M mit $p \leq 0,01$ und rechts bei allen Gruppen außer L6W1M ($p \leq 0,05$) mit $p \leq 0,001$ ermittelt werden. Interhemisphärisch sind signifikante Änderungen der RD ($p \leq 0,05$) bei L3W nachweisbar. Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen dient das **Diagramm 24**. Während die Werte für K um den Nullwert homogen ausgleichend verteilt sind, befinden sich bei L nahezu alle Werte, bei mäßig großer Streuweite, im negativen Bereich. Einzelne Ausreißer in den positiven Abschnitt liegen bei den Untersuchungsgruppen L6W, L6W1M, L6W6M und L6W9M vor.

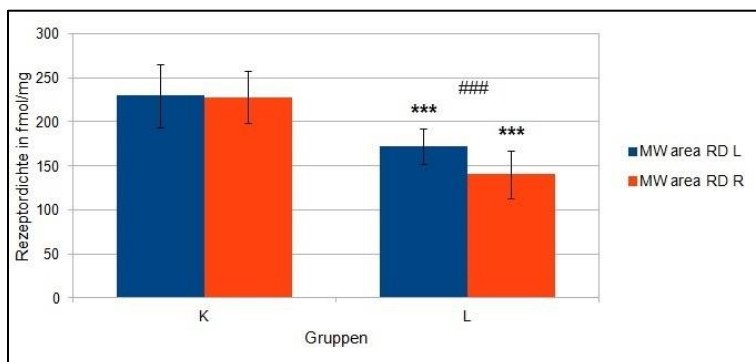


Diagramm 22: Darstellung der nACh-RD von K und L im STh

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

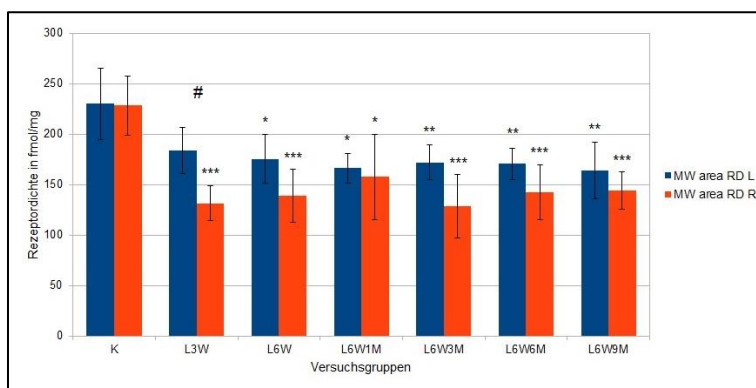


Diagramm 23: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im STh

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = \#$.

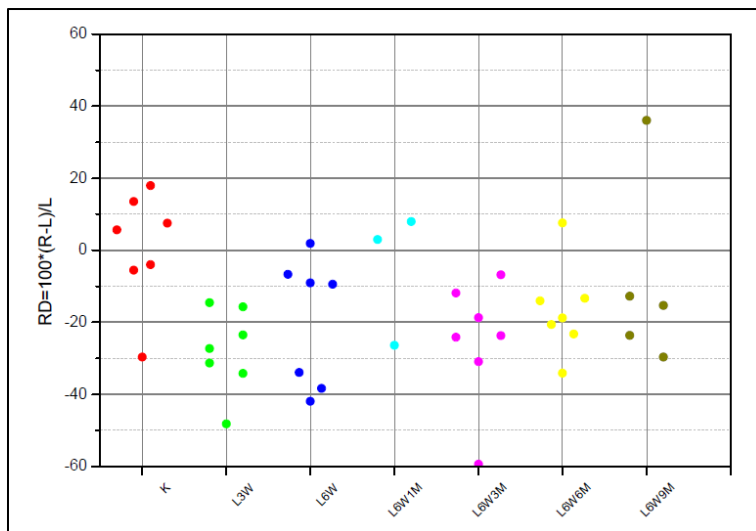


Diagramm 24: Darstellung der relativen nACh-RD im STh

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.3.9 Laterale Habenularkerne

In **Diagramm 25** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten nACh-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=6$) links von 318 ± 48 fmol/mg Protein bzw. rechts von 306 ± 25 fmol/mg Protein und für L ($n=38$) links von 307 ± 43 fmol/mg Protein bzw. rechts von 268 ± 31 fmol/mg Protein. Interhemisphärisch ist bei L ein hoch signifikantes Absinken der RD um 13% nachgewiesen worden. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten nACh-RD in den LHb nach Aufteilung von L in sechs Versuchsgruppen unterschiedlicher Überlebenszeit (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M) dient **Diagramm 26**. Bei L zeigt sich eine gleichmäßig rechtsseitige Verminderung der RD ohne nachweisbare Signifikanzen. Bei moderater SD schwankt die nACh-RD von L links zwischen 291 fmol/mg Protein (L6W3M) und 324 fmol/mg Protein (L6W1M) und rechts zwischen 238 fmol/mg Protein (L6W3M) und 290 fmol/mg Protein (L6W6M). **Diagramm 27** dient der Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen. Die Werte von K liegen nahe am Nullpunkt. Die meisten Werte der nachfolgenden Gruppen sind mit mäßiger Streuweite im negativen Bereich ansässig und zeigen somit eine geringere rechtseitige RD auf.

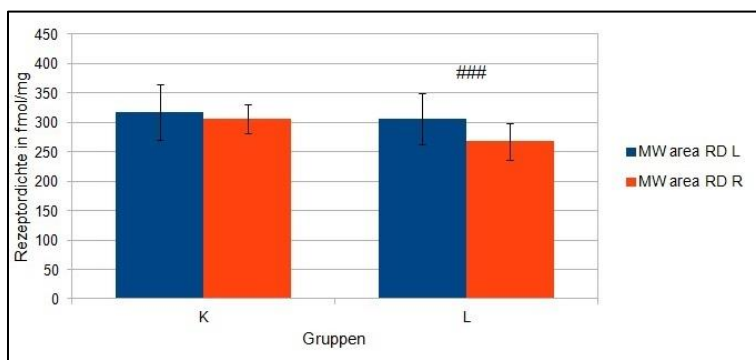


Diagramm 25: Darstellung der nACh-RD von K und L im LHb

Alle Daten einer Gruppe werden als $MW \pm SD$ angegeben. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

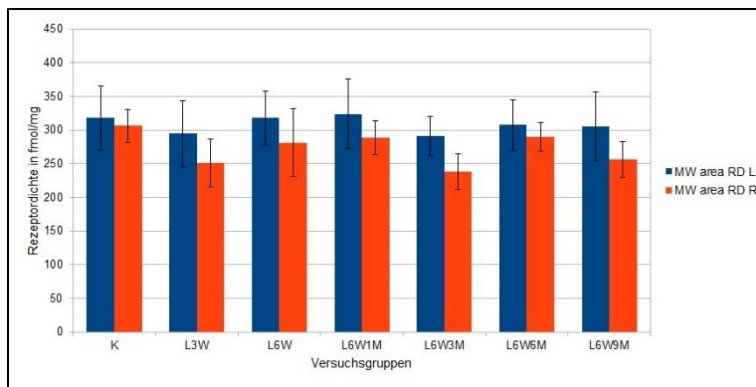


Diagramm 26: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im LHb

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

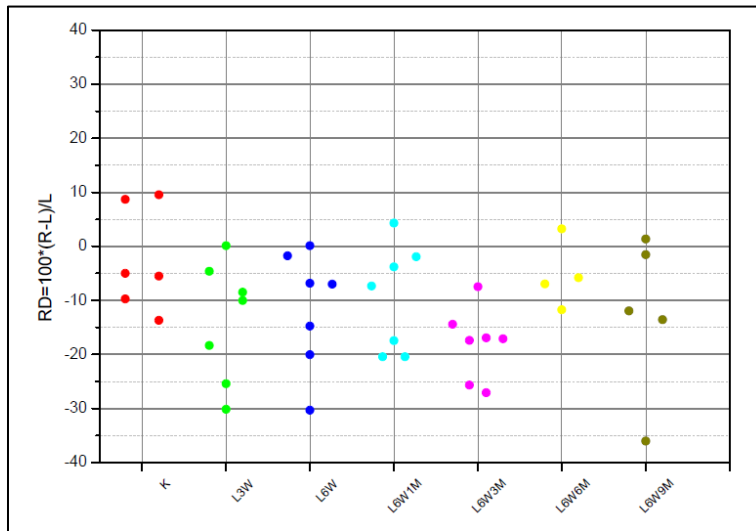


Diagramm 27: Darstellung der relativen nACh-RD im LHb

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.3.10 Formatio reticularis

In **Diagramm 28** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten nACh-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=5$) links von 742 ± 77 fmol/mg Protein bzw. rechts von 708 ± 82 fmol/mg Protein und für L ($n=36$) links von 704 ± 109 fmol/mg Protein bzw. rechts von 653 ± 106 fmol/mg Protein. Sowohl interhemisphärisch als auch im direkten Seitenvergleich können kaum relevante Unterschiede festgestellt werden. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten nACh-RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M), welche kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen, dient das **Diagramm 29**. Bei mäßig schwankender SD liegt die Höhe der RD für L links zwischen 621 fmol/mg Protein (L6W3M) und 865 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 553 fmol/mg Protein (L6W3M) und 778 fmol/mg Protein (L3W). Sowohl interhemisphärisch als auch bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige Seite von K sind keine signifikanten Unterschiede nachzuweisen. Tendenziell kann eine leichte Abnahme der nACh-RD beidseits von L3W zu L6W3M links und rechts um 26% betrachtet werden. Bei allen Gruppen, einschließlich K, ist aus dem Diagramm eine leicht

geringere RD rechts abzulesen. Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen wird **Diagramm 30** herangezogen. Generell sind die meisten Werte mäßig im negativen Bereich schwankend. Schon bei K liegen vier von fünf Werten im negativen Abschnitt. Bis auf die Gruppe L6W6M, wo die Werte recht ausgeglichen um den Nullwert verteilt sind, schwanken die Werte der nachfolgenden Versuchsgruppen mit wenigen Ausreißern unterhalb der Nulllinie.

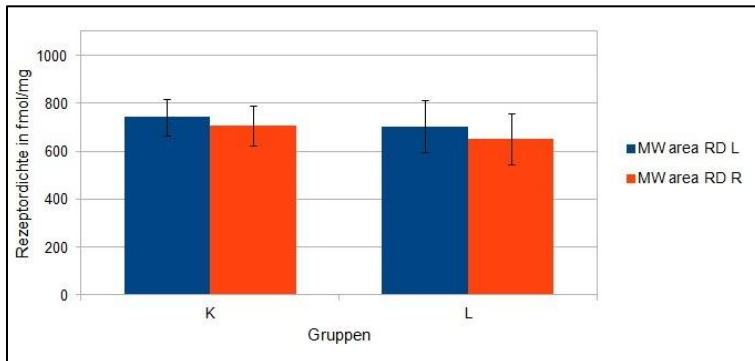


Diagramm 28: Darstellung der nACh-RD von K und L in der fr

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

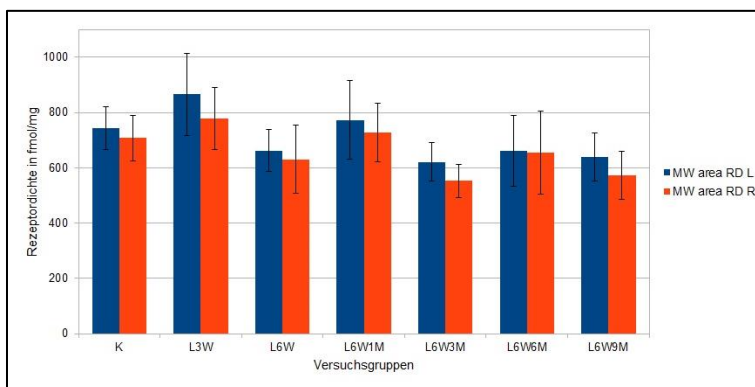


Diagramm 29: Darstellung der nACh-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit in der fr

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

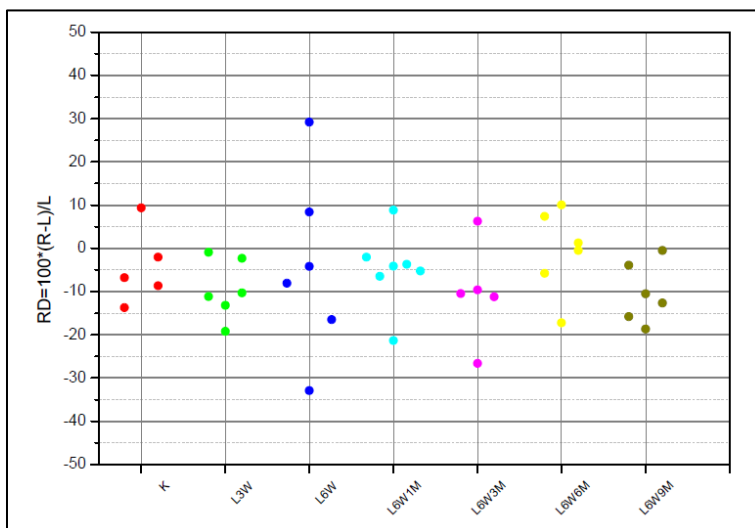


Diagramm 30: Darstellung der relativen nACh-RD in der fr

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn rRD = 0 besteht keine Seitendifferenz. Bei rRD > 0 liegt rechts- und bei rRD < 0 linksseitig eine höhere RD vor.

3.4 D₂/D₃-Rezeptorantagonist – [³H]-Fallyprid

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Messungen für die Regionen S, CPu, AcB, GP, SNc und Tul einzeln dargestellt. Neben den dargestellten Regionen wurden auch

CG, M, CA1, DG, ST_H und LHb untersucht. Da sich hier jedoch keine relevanten Veränderungen ergaben, sind diese nicht graphisch gezeigt

3.4.1 Somatosensorischer Cortex

In **Diagramm 31** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten D₂/D₃-RD im S zunächst nach Aufteilung der Tiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 99 ± 9 fmol/mg Protein bzw. rechts von 108 ± 13 fmol/mg Protein und für L (n=38) links von 106 ± 13 fmol/mg Protein bzw. rechts von 86 ± 11 fmol/mg Protein. Bei homogener D₂/D₃-RD links kommt es rechts zu einer nicht signifikanten Abnahme der RD von L gegenüber K um etwa 20% ersichtlich. Interhemisphärisch ist bei L ein signifikantes rechtsseitiges Absinken ($p \leq 0,001$) um 19% festzustellen. **Diagramm 32** dient der Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen: L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M. Bei L ist bei geringer SD eine rechtsseitige Verminderung der RD durchgängig zu erkennen. Die Höhe der RD liegt links zwischen 82 fmol/mg Protein (L6W1M) und 131 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 51 fmol/mg Protein (L6W1M) und 108 fmol/mg Protein (L6W9M). Statistisch signifikante Unterschiede bei der Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K konnten links bei L3W und rechts bei L6W1M bzw. L6W6M mit $p \leq 0,001$ ermittelt werden. Interhemisphärisch sind hoch signifikante Änderungen der D₂/D₃-RD vom Niveau $p \leq 0,001$ bei L3W und L6W1M nachweisbar. Das **Diagramm 33** zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen spiegelt eine relativ kleine Streuung der gemessenen Werte wieder. Die Werte von K liegen leicht über der Nulllinie im positiven Bereich. Die folgenden läsionierten Gruppen sind durchweg nahezu im negativen Bereich ansässig. Lediglich bei L6W3M und L6W9M liegen ein bzw. zwei Werte auf bzw. leicht über der Nulllinie. Eine Verschiebung der Werte bezüglich einer Verminderung der D₂/D₃-RD rechts ist jedoch in allen Gruppen gut erkennbar.

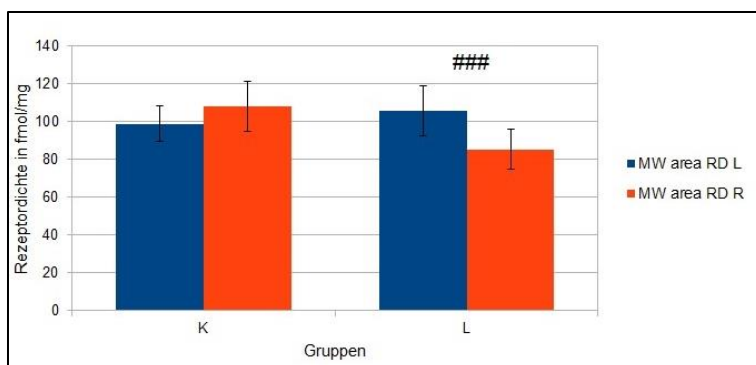


Diagramm 31: Darstellung der D₂/D₃-RD von K und L im S

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

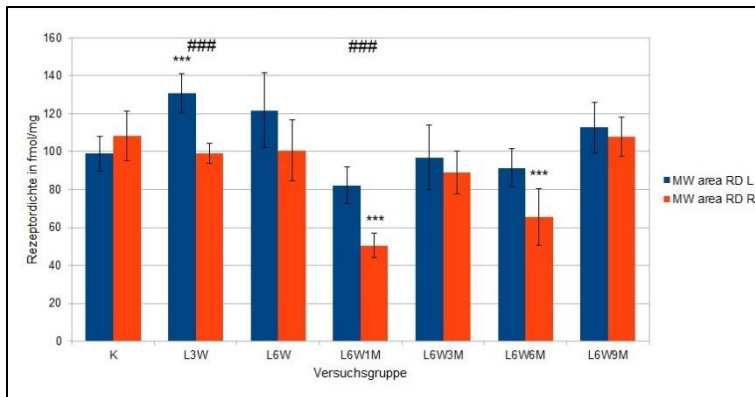


Diagramm 32: Darstellung der D_2/D_3 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im S

Alle Daten einer Gruppe werden als $MW \pm SD$ angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

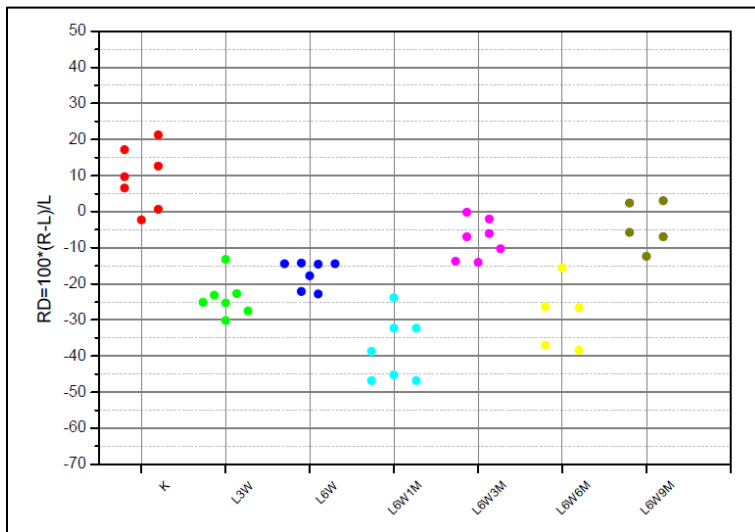


Diagramm 33: Darstellung der relativen D_2/D_3 -RD im S

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.4.2 Striatum

In **Diagramm 34** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten D_2/D_3 -RD im CPU zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=7$) links von 1507 ± 54 fmol/mg Protein bzw. rechts von 1590 ± 73 fmol/mg Protein und für L ($n=38$) links von 1552 ± 84 fmol/mg Protein bzw. rechts von 1987 ± 159 fmol/mg Protein. Bei homogener RD links kommt es rechts zu einem signifikanten Anstieg ($p \leq 0,01$) der RD von L gegenüber K um etwa 25%. Ebenfalls ist auch interhemisphärisch bei L eine hoch signifikante rechtsseitige Zunahme ($p \leq 0,001$) um 28% festzustellen. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Versuchsgruppen unterschiedlicher Überlebenszeit (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M) dient **Diagramm 35**. Bei L ist eine gleichmäßig rechtsseitige Erhöhung der D_2/D_3 -RD zu betrachten. Die Höhe der RD liegt in allen Gruppen links zwischen 1155 fmol/mg Protein (L6W6M) und 1841 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 1493 fmol/mg Protein (L6W6M) und 2392 fmol/mg Protein (L6W). Statistisch signifikante Unterschiede bei der Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K konnten rechts

bei L3W, L6W bzw. L6W9M mit $p \leq 0,001$ und links bei L3W, L6W, L6W6M bzw. rechts bei L6W3M mit $p \leq 0,01$ ermittelt werden. Große Schwankungen der SD sind nicht vorhanden. Interhemisphärisch sind signifikante Änderungen der D_2/D_3 -RD bei L6W1M mit $p \leq 0,05$ und in allen anderen läsierten Gruppen mit $p \leq 0,001$ nachweisbar. **Diagramm 36** dient der Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen im CPu spiegelt eine homogene Verteilung der Werte wieder. Die Werte von K liegen leicht über dem Nullpunkt im positiven Bereich. Die folgenden Gruppen liegen durchweg hauptsächlich im positiven Bereich. Lediglich die Gruppe L6W1M hat drei Ausreißer, wovon zwei auf der Nulllinie und einer leicht unter dieser liegt.

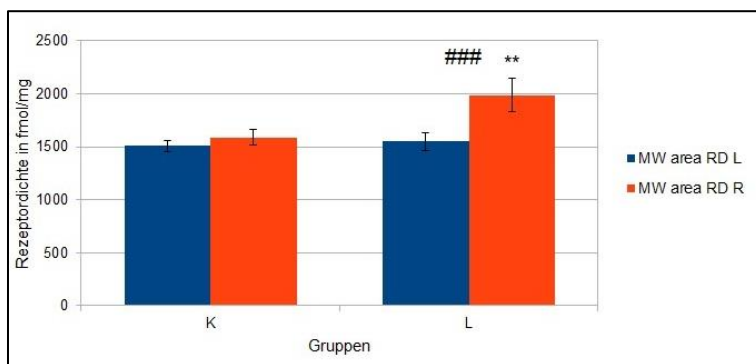


Diagramm 34: Darstellung der D_2/D_3 -RD von K und L im CPu

Alle Daten einer Gruppe werden als $MW \pm SD$ angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

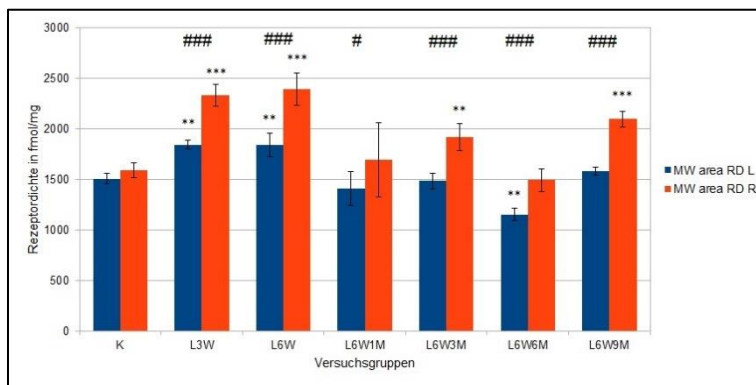


Diagramm 35: Darstellung der D_2/D_3 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CPu

Alle Daten einer Gruppe werden als $MW \pm SD$ angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = \#$, $p \leq 0,001 = ###$.

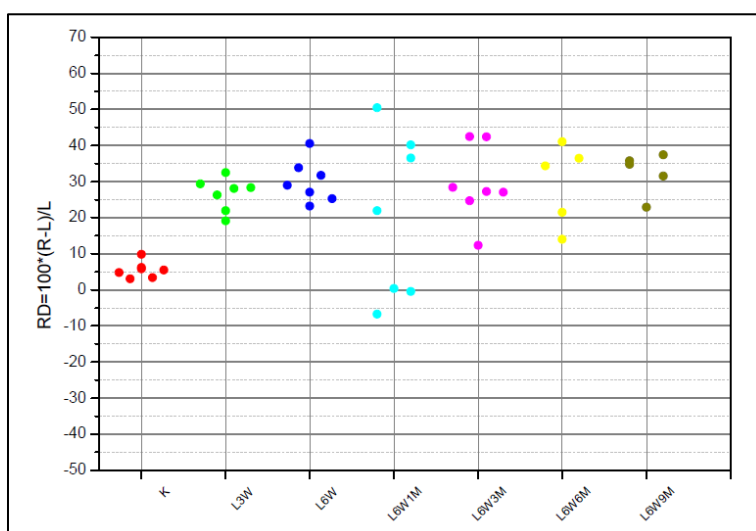


Diagramm 36: Darstellung der relativen D_2/D_3 -RD im CPu

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.4.3 Nucleus accumbens

In **Diagramm 37** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten D₂/D₃-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=6) links von 957 ± 61 fmol/mg Protein bzw. rechts von 961 ± 61 fmol/mg Protein und für L (n=29) links von 986 ± 109 fmol/mg Protein bzw. rechts von 1109 ± 148 fmol/mg Protein. Bei homogener RD links kommt es rechts zu einem leichten nicht signifikanten Anstieg der RD von L gegenüber K um etwa 15%. Interhemisphärisch ist trotz einer um 13% leicht steigenden D₂/D₃-RD bei L keine Signifikanz nachzuweisen. **Diagramm 38** dient der Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Tieres stehen: L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M. Zunächst kommt es beidseits zu einem Anstieg der RD um 29% links und 52% rechts. Diese sinkt bei zunehmender Überlebenszeit wieder auf das Niveau der RD von K ab. Ebenfalls existiert in den Gruppen L3W, L6W und L6W1M eine rechtsseitig höhere RD, welche sich bei L6W3M bzw. L6W6M beidseits wieder angleicht und sich schlussendlich bei L6W9M zu einer geringfügig linksseitig höheren D₂/D₃-RD umkehrt. Statistisch signifikante Unterschiede bei der Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K konnten rechts bei L3W, L6W mit $p \leq 0,001$ ermittelt werden. Interhemisphärisch sind trotz erkennbarer Seitendifferenzen keine signifikanten Änderungen nachweisbar. Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD im AcB der einzelnen Gruppen dient das **Diagramm 39**. Die Werte von K umgeben homogen die x-Achse. Die Gruppen L3W, L6W und L6W1M liegen mit mäßiger Schwankung eindeutig im positiven Bereich. L6W1M (Streuweite von -25% bis 25%) ist ähnlich wie L6W3M um die Nulllinie gleichmäßig verteilt. Eine eindeutige Seitendifferenz ist hier nicht erkennbar. Für die Beurteilung der Gruppe L6W9M liegen nur drei Tiere, aufgrund dieser schlechten Messbedingungen, vor. Zwei dieser Werte sind im negativen Bereich ansässig und sorgen für eine leicht geringere RD linksseitig.

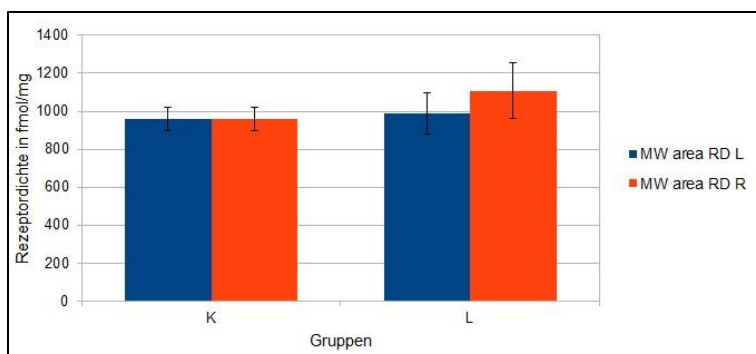


Diagramm 37: Darstellung der D₂/D₃-RD von K und L im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

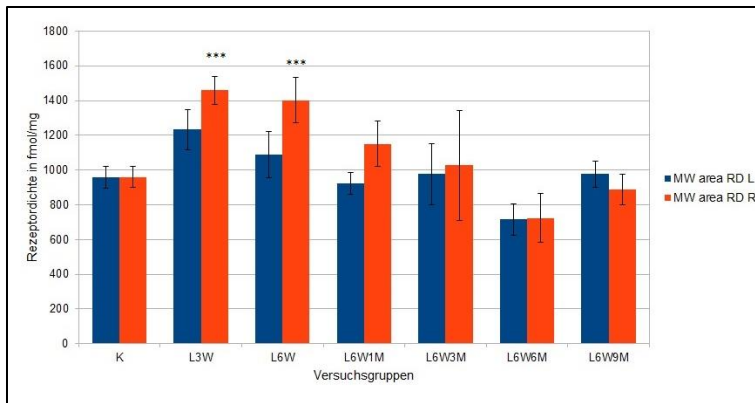


Diagramm 38: Darstellung der D₂/D₃-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$.

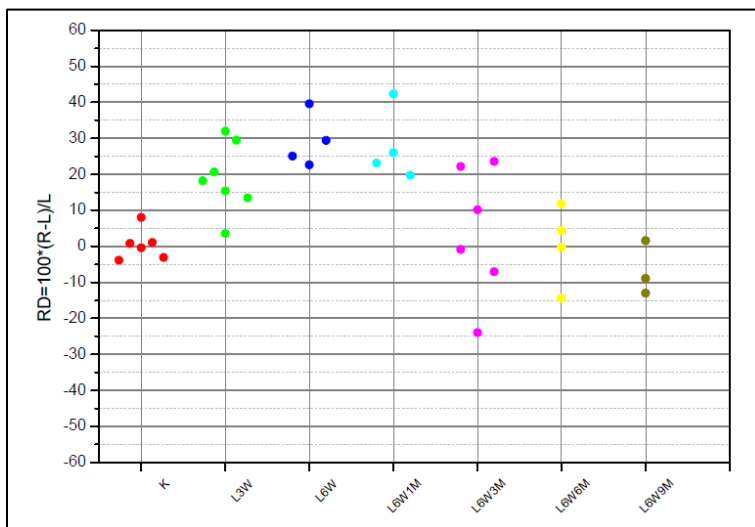


Diagramm 39: Darstellung der relativen D₂/D₃-RD im AcB

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.4.4 Globus pallidus

In **Diagramm 40** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten D₂/D₃-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 138 ± 26 fmol/mg Protein bzw. rechts von 136 ± 25 fmol/mg Protein und für L (n=37) links von 138 ± 23 fmol/mg Protein bzw. rechts von 151 ± 24 fmol/mg Protein. Bei homogener RD links kommt es rechts zu einem leichten nicht signifikanten Anstieg der RD von L gegenüber K um etwa 11%. Interhemisphärisch bestehen keine signifikanten Änderungen. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Versuchsgruppen unterschiedlicher Überlebenszeit (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M) dient **Diagramm 41**. Zunächst ist bei Gruppe L3W ein leichter Anstieg der D₂/D₃-RD beidseits ohne erkennbare Seitendifferenz zu verzeichnen. Die Höhe der RD liegt bei geringer SD in allen Gruppen links zwischen 104 fmol/mg Protein (L6W1M) und 169 fmol/mg Protein (L6W9M) und rechts zwischen 121 fmol/mg Protein (L6W1M) und 184 fmol/mg Protein (L6W9M). Ab Gruppe L6W ist eine rechtsseitig um 9% bis 16% höhere RD konstant zu erkennen. Bei zunehmender Überlebenszeit könnte ein leichter

Anstieg der RD beidseits zu verzeichnen sein. Dabei fällt lediglich die Höhe der D₂/D₃-RD bei L6W1M und L6W6M, welche im Vergleich zu den anderen Gruppen etwas niedriger angesetzt ist, auf. Statistisch signifikante Unterschiede sind sowohl bei der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K als auch inter-hemisphärisch trotz der genannten rechtsseitigen Erhöhung nicht nachweisbar. **Diagramm 42** wird für die Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen herangezogen. Die Werte von K und L3W liegen homogen mit größer werdender Streuweite um die Nulllinie verteilt. Die meisten Werte von L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M liegen im positiven Abschnitt. Die Streuung wird bei zunehmender Überlebenszeit kleiner.

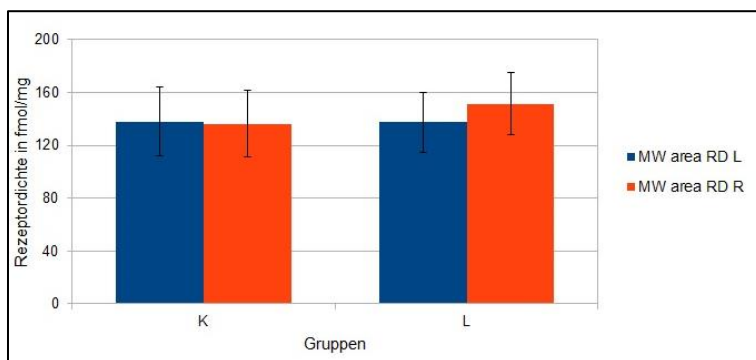


Diagramm 40: Darstellung der D₂/D₃-RD von K und L im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

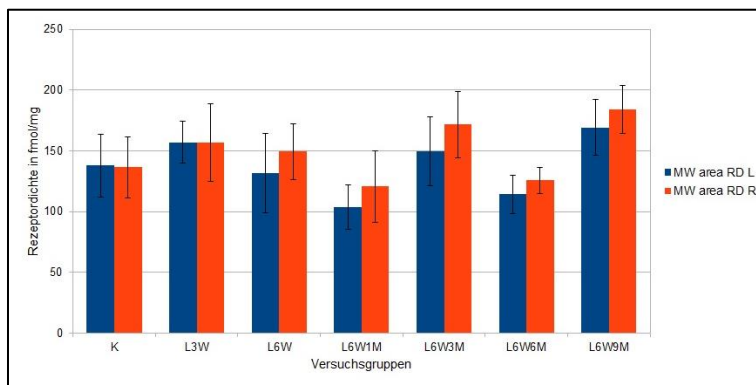


Diagramm 41: Darstellung der D₂/D₃-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

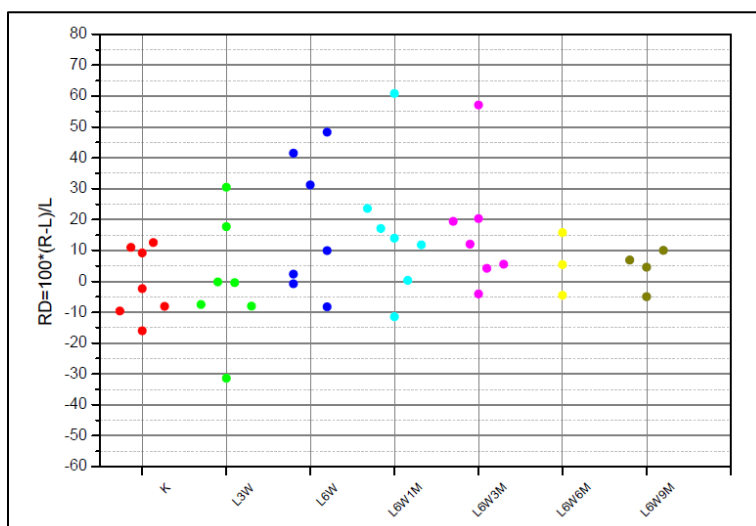


Diagramm 42: Darstellung der relativen D₂/D₃-RD im GP

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn rRD = 0 besteht keine Seitendifferenz. Bei rRD > 0 liegt rechts- und bei rRD < 0 linksseitig eine höhere RD vor.

3.4.5 Substantia nigra pars compacta

In **Diagramm 43** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten D₂/D₃-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 382 ± 71 fmol/mg Protein bzw. rechts von 398 ± 69 fmol/mg Protein und bei L (n=31) links von 368 ± 79 fmol/mg Protein bzw. rechts von 92 ± 35 fmol/mg Protein. Bei nahezu unveränderter linksseitiger D₂/D₃-RD im Vergleich von L zu K kommt es rechts zu einer sehr hoch signifikanten Abnahme um 77%. Bei L ist zusätzlich interhemisphärisch ein starkes hoch signifikantes Absinken ($p \leq 0,001$) der RD um ebenso 75% in der rechten SNc zu beobachten. **Diagramm 44** dient zur Darstellung der mittleren flächengewichteten D₂/D₃-RD nach Aufteilung von L in sechs Versuchsgruppen unterschiedlicher Überlebenszeit (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M). Bei L ist eine kontinuierliche rechtsseitige Verminderung der RD um 72% bis 82% zu betrachten. Diese interhemisphärischen Änderungen sind bei L6W1M und L6W6M mit $p \leq 0,05$ und in allen anderen Gruppen mit $p \leq 0,001$ signifikant. Die Höhe der RD bei L liegt bei zum Teil großer SD links zwischen 208 fmol/mg Protein (L6W1M) und 445 fmol/mg Protein (L6W) und rechts zwischen 53 fmol/mg Protein (L6W6M) und 122 fmol/mg Protein (L6W). Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Hemisphäre von K sind hohe signifikante Unterschiede rechts in allen Untersuchungsgruppen nachgewiesen worden. Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen dient das **Diagramm 45**. Während die Werte für K mit großer Schwankung (von -20% bis +35%) um die x-Achse verteilt sind, befinden sich diese in allen nachfolgenden läsierten Gruppen gleichmäßig im negativen Bereich deutlich unterhalb der Nulllinie. Die Werte schwanken mäßig zwischen -55% und -95%.

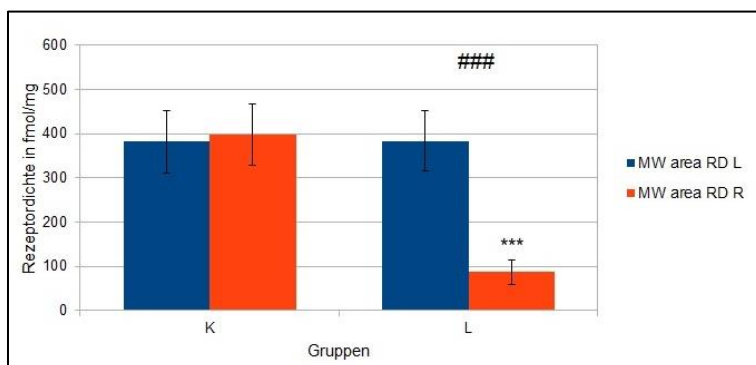


Diagramm 43: Darstellung der D₂/D₃-RD von K und L in der SNc

Alle Daten einer Gruppe werden als MW ± SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

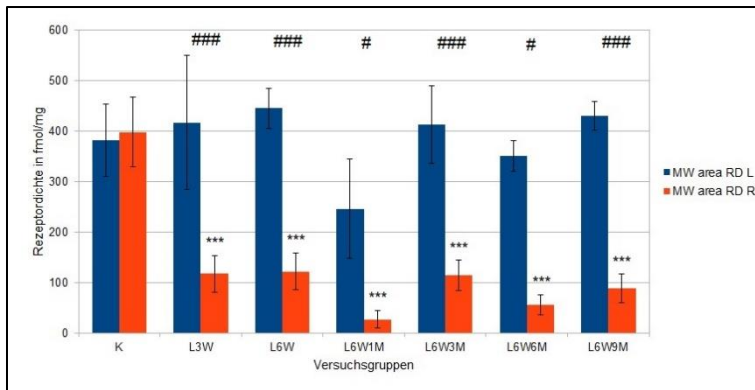


Diagramm 44: Darstellung der D_2/D_3 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit in der SNc

Alle Daten einer Gruppe werden als $MW \pm SD$ angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = \#$, $p \leq 0,001 = ###$.

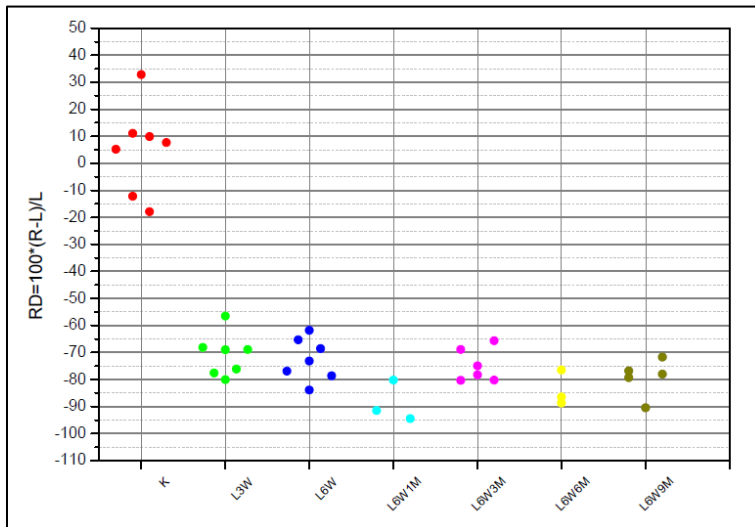


Diagramm 45: Darstellung der relativen D_2/D_3 -RD in der SNc

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.4.6 Tuberculum olfactorium

In **Diagramm 46** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten D_2/D_3 -RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=3$) links von 680 ± 64 fmol/mg Protein bzw. rechts von 727 ± 54 fmol/mg Protein und für L ($n=20$) links von 719 ± 68 fmol/mg Protein bzw. rechts von 797 ± 67 fmol/mg Protein. Ohne signifikante Veränderung ist bei Betrachtung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige von K eine minimale Zunahme der RD links um 6% und rechts um 10% zu erkennen. Auch interhemisphärisch kommt es ohne nachweisbar relevanten Unterschied zu einem minimalen rechtsseitigen Abfall der RD um etwa 7% bei K und 11% bei L. **Diagramm 47** dient zur Darstellung der mittleren flächengewichteten D_2/D_3 -RD nach Aufteilung von L in sechs Versuchsgruppen unterschiedlicher Überlebenszeit (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M). Zunächst kommt es in Gruppe L3W zu einem beidseitigen Anstieg der RD um 60% links und 45% rechts. Bei zunehmender Überlebenszeit zeigt sich eine wieder abnehmende Tendenz der Höhe der D_2/D_3 -RD. Bei L6W, L6W1M und L6W3M liegt eine höhere RD rechtsseitig vor. Dies kehrt sich in Gruppe L6W9M um. Nachdem in Gruppe L6W6M (links: 547 ± 61 fmol/mg Protein, rechts: 549 ± 22 fmol/mg

Protein) keine Seitendifferenz erkennbar ist, liegt bei L6W9M nun rechtsseitige eine geringere D₂/D₃-RD vor. Im Seitenvergleich beider Hemisphären von L zu der selbigen von K ist die linksseitig höhere RD der Gruppe L3W als signifikant mit $p \leq 0,01$ zu betrachten. Interhemisphärisch bestehen keine relevanten Veränderungen. Die SD ist generell sehr variant. In den Gruppen L6W1M und L6W9M konnte aufgrund von lediglich je nur einem vorliegenden Messwert keine SD ermittelt werden. Daher wurden die beiden Gruppen in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. **Diagramm 48** wird zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen herangezogen. Schon aufgrund einer sichtbar geringen Anzahl an verwendeten Versuchstieren macht die schwierigen Messbedingungen und somit eine nicht allzu aussagekräftige Analyse des Diagrammes deutlich. Bei K liegen zwei von drei Werten im positiven Bereich. Ähnlich verhalten sich auch die Gruppen L6W (drei Tiere), L6W1M (ein Tier) und L6W3M (sechs Tiere). Während bei L3W vier von sechs Werten im negativen Abschnitt liegen, schwankt L6W6M homogen mit drei zur Verfügung stehenden Werten um die Nulllinie. Für L6W9M liegt ein einziger Wert im negativen Bereich.

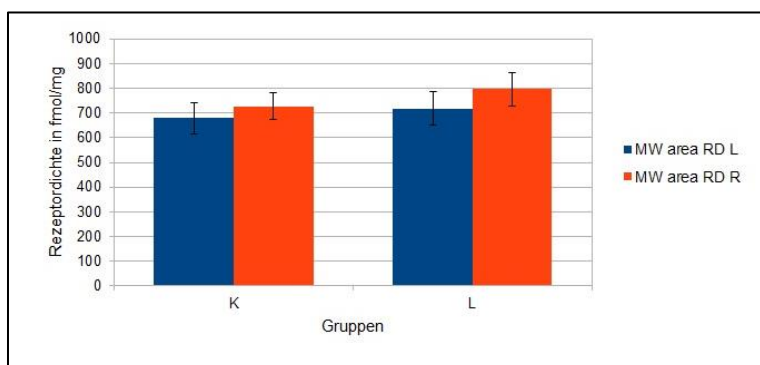


Diagramm 46: Darstellung der D₂/D₃-RD von K und L im Tul

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

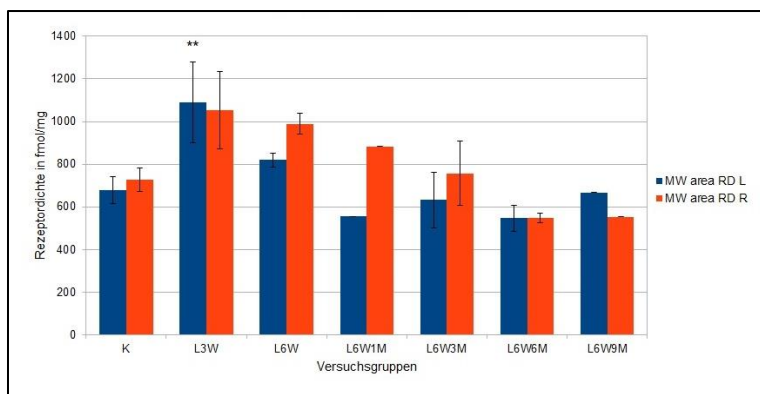


Diagramm 47: Darstellung der D₂/D₃-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im Tul

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$.

Die Gruppen L6W1M und L6W9M wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

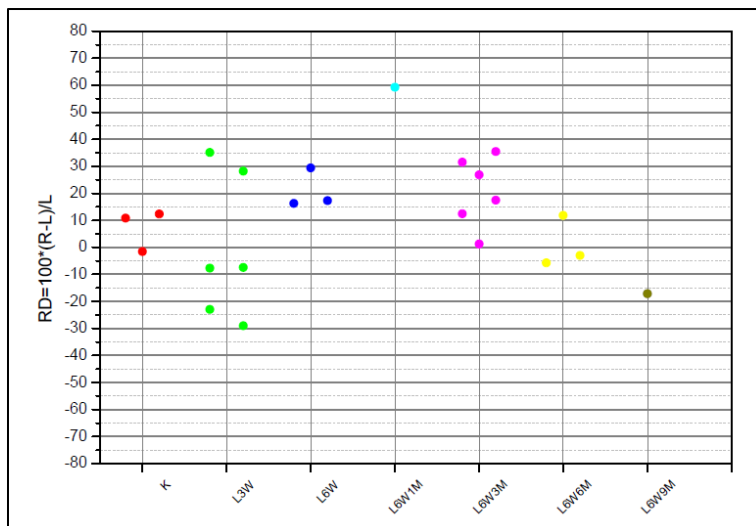


Diagramm 48: Darstellung der relativen D₂/D₃-RD im Tul

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn rRD = 0 besteht keine Seitendifferenz. Bei rRD > 0 liegt rechts- und bei rRD < 0 linksseitig eine höhere RD vor.

3.5 GABA_A-Rezeptorantagonist – [³H]-Muscimol

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Messungen für die Regionen CPu, AcB und GP einzeln dargestellt. Neben den dargestellten Regionen wurden auch CG, M, S, CA1 und DG untersucht. Da sich hier jedoch keine relevanten Veränderungen ergaben, sind diese nicht graphisch gezeigt

3.5.1 Striatum

In **Diagramm 49** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten GABA_A-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 1186 ± 95 fmol/mg Protein bzw. rechts von 1134 ± 92 fmol/mg Protein und für L (n=41) links von 998 ± 113 fmol/mg Protein bzw. rechts von 873 ± 87 fmol/mg Protein. Nachweisbar ist eine signifikante Abnahme der RD bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige von K links um 16% ($p \leq 0,05$) und rechts 23% ($p \leq 0,001$) um. Bei L ist interhemisphärisch ein hoch signifikantes rechtsseitiges Absinken ($p \leq 0,001$) der RD um 13% zu beobachten.

Diagramm 50 dient der Darstellung der mittleren flächengewichteten GABA_A-RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Tieres stehen: L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M. Nach Läsion liegt durchgängig im Seitenvergleich eine rechtsseitig geringere RD vor. Trotz dieser sichtbaren Differenzen konnte interhemisphärisch keine Signifikanz nachgewiesen werden. Die Höhe der RD schwankt bei L gleichmäßig links zwischen 868 fmol/mg Protein (L6W9M) und 1208 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 775 fmol/mg Protein (L6W9M) und 1014 fmol/mg Protein (L3W). Es zeigt sich eine beidseits vorliegende gleichmäßig abnehmende Tendenz der GABA_A-RD von L3W auf L6W9M links um 28% und rechts um 24%. Statistisch signifikante Unterschiede bei

der Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K konnten links bei L6W6M bzw. L6W9M mit $p \leq 0,001$ und rechts bei L6W bzw. L6W1M mit $p \leq 0,05$ und bei L6W3M, L6W6M bzw. L6W9M mit $p \leq 0,001$ nachgewiesen werden. Die Darstellung zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen im **Diagramm 51** spiegelt eine eindeutige Verteilung bei geringer Streuung wieder. Während die Werte für K nur leicht unter der Nulllinie angesiedelt sind, liegen die Werte für L eindeutig und homogen verteilt im negativen Bereich.

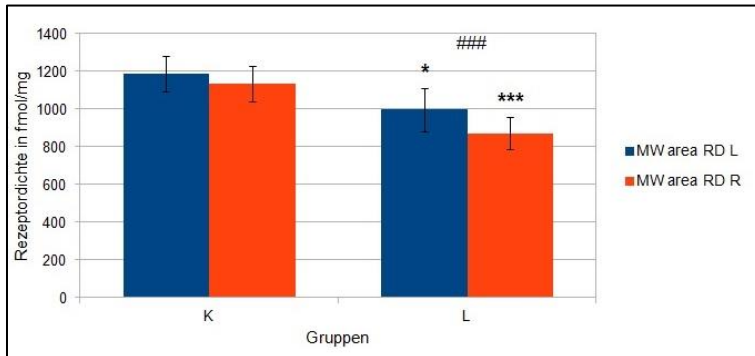


Diagramm 49: Darstellung der GABA_A-RD von K und L im CPU

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

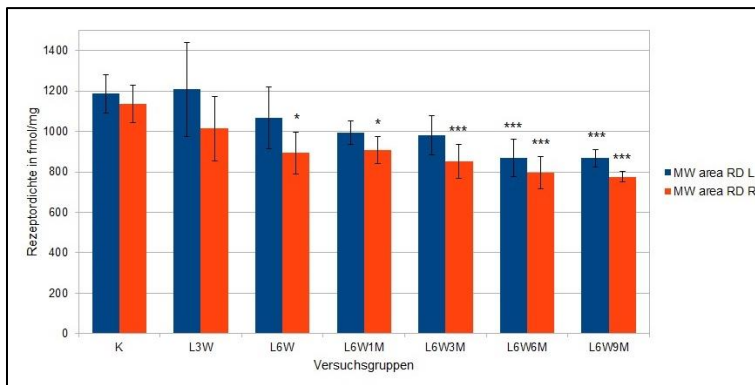


Diagramm 50: Darstellung der GABA_A-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CPU

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

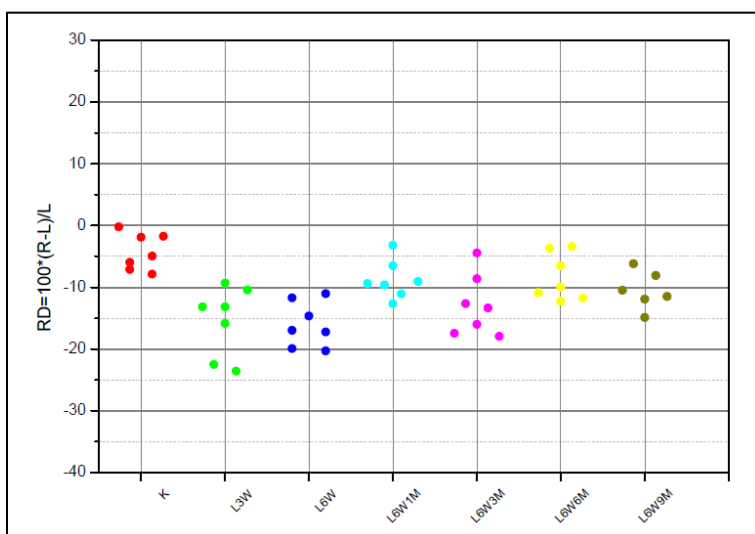


Diagramm 51: Darstellung der relativen GABA_A-RD im CPU

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.5.2 Nucleus accumbens

In **Diagramm 52** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten GABA_A-RD im AcB zunächst nach Aufteilung der Tiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 1340 ± 149 fmol/mg Protein bzw. rechts von 1298 ± 174 fmol/mg Protein und für L (n=41) links von 1139 ± 110 fmol/mg Protein bzw. rechts von 1007 ± 121 fmol/mg Protein. Nachweisbar ist eine signifikante Abnahme der RD bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K links um 15% und rechts 22% um. Bei L ist interhemisphärisch ein hoch signifikantes Absinken ($p \leq 0,001$) der RD um 12% auf der rechten Seite zu beobachten. **Diagramm 53** dient der Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Tieres stehen: L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M. Bei L liegt durchgängig im Seitenvergleich eine rechtsseitig niedrigere RD vor. Trotz dieser sichtbaren Differenzen wurde interhemisphärisch keine Signifikanz nachgewiesen. Die Höhe der RD schwankt bei L gleichmäßig links zwischen 982 fmol/mg Protein (L6W9M) und 1286 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 887 fmol/mg Protein (L6W9M) und 1102 fmol/mg Protein (L3W). Bei zunehmender Überlebenszeit zeigt sich bei mäßig schwankender SD eine beidseits vorliegende gleichmäßig abnehmende Tendenz der RD von L3W auf L6W9M. Statistisch signifikante Unterschiede bei der Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K konnten links bei L6W6M bzw. L6W9M mit $p \leq 0,001$ und rechts bei L6W3M mit $p \leq 0,05$ und bei L6W, L6W6M bzw. L6W9M mit $p \leq 0,001$ nachgewiesen werden. Das **Diagramm 54** wird zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen herangezogen. Sechs von sieben Werte bei K liegen größtenteils nur leicht unterhalb der Nulllinie. Die Werte von L3W, L6W, L6W1M und L6W3M (Gruppe mit der geringsten Streuweite) liegen alle im negativen Bereich. Auch vier von sieben Werten bei L6W6M und fünf von sechs Werten bei L6W9M liegen im negativen Abschnitt. Es liegt die Tendenz einer rechtsseitig geringeren RD bei L vor.

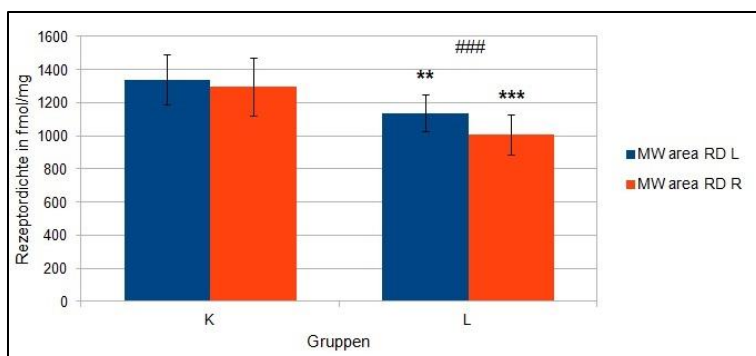


Diagramm 52: Darstellung der GABA_A-RD von K und L im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

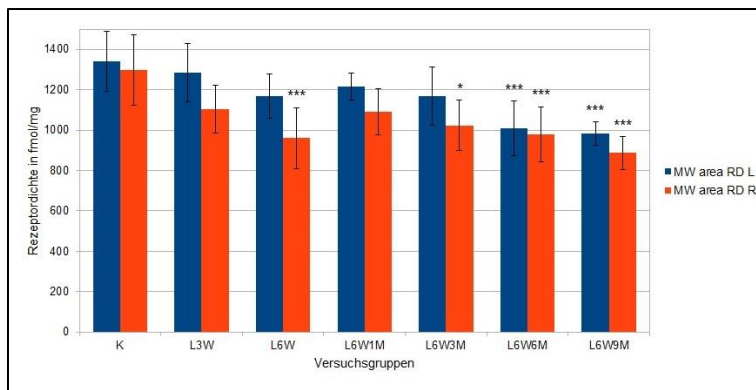


Diagramm 53: Darstellung der GABA_A-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,001 = ***$.

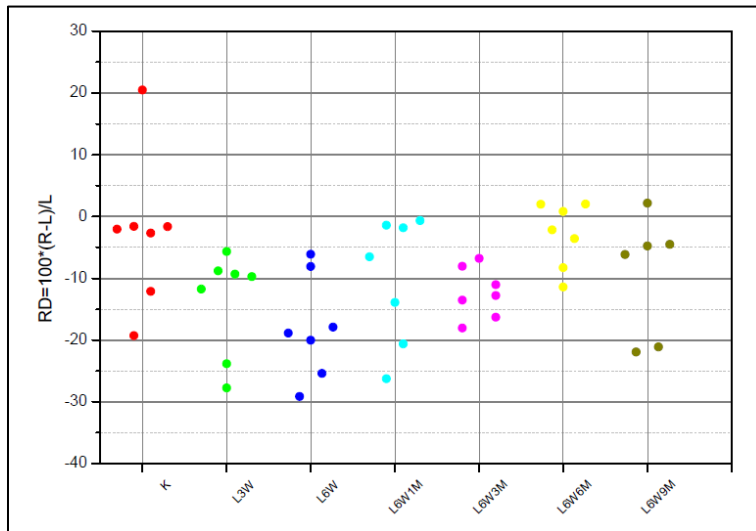


Diagramm 54: Darstellung der relativen GABA_A-RD im AcB

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.5.3 Globus pallidus

In **Diagramm 55** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten GABA_A-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 519 ± 130 fmol/mg Protein bzw. rechts von 547 ± 144 fmol/mg Protein und für L (n=38) links von 427 ± 108 fmol/mg Protein bzw. rechts von 250 ± 80 fmol/mg Protein. Nachweisbar ist eine hoch signifikante Abnahme ($p \leq 0,001$) der RD bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K rechts um 54%. Linksseitig kommt es zu einem als nicht signifikant markiertem Abfall um 18%. Bei L ist interhemisphärisch eine hoch signifikante rechtsseitig geringere GABA_A-RD ($p \leq 0,001$) um 42% im GP zu beobachten.

Diagramm 56 dient der Darstellung der mittleren flächengewichteten GABA_A-RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen: L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M. Nach Läsionierung liegt durchgängig im Seitenvergleich eine eindeutige rechtsseitig verminderte RD vor. Sowohl bei L3W ($p \leq 0,05$) als auch bei L6W ($p \leq 0,001$) konnte eine Signifikanz nachgewiesen werden. Die Höhe der GABA_A-RD schwankt bei den läsierten Gruppen gleichmäßig links zwischen 273 fmol/mg Protein (L6W6M) und

571 fmol/mg Protein (L6W) und rechts zwischen 195 fmol/mg Protein (L6W9M) und 306 fmol/mg Protein (L3W). Bei zunehmender Überlebenszeit zeigt sich bei schwankender SD eine beidseits vorliegende gleichmäßig abnehmende Tendenz der GABA_A-RD (links > rechts). Statistisch signifikante Unterschiede bei der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Hemisphäre von K konnten rechtsseitig bei L3W bzw. L6W1M mit $p \leq 0,01$ und bei L6W, L6W3M L6W6M bzw. L6W9M mit $p \leq 0,001$ nachgewiesen werden. Links bestehen keine als relevant zu kennzeichnenden Veränderungen. Die Darstellung zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen im **Diagramm 57** spiegelt eine eindeutige Verteilung trotz großer Streuweite mit einer maximalen Differenz von 70% wieder. Während die Werte für K auf bzw. leicht oberhalb der Nulllinie angesiedelt sind, befinden sich die Werte aller anderen Gruppen eindeutig im negativen Bereich. Lediglich in der Gruppe L6W6M gibt es einen im positiven Abschnitt liegenden Ausreißer.

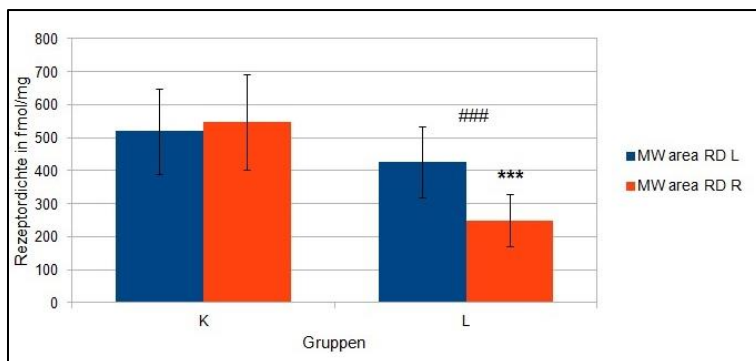


Diagramm 55: Darstellung der GABA_A-RD von K und L im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

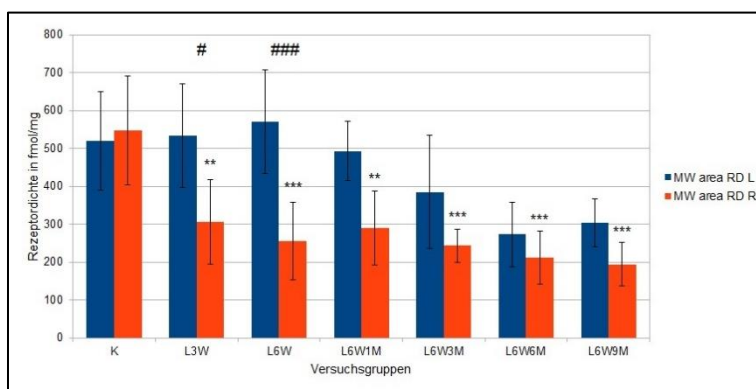


Diagramm 56: Darstellung der GABA_A-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = \#$, $p \leq 0,001 = ###$.

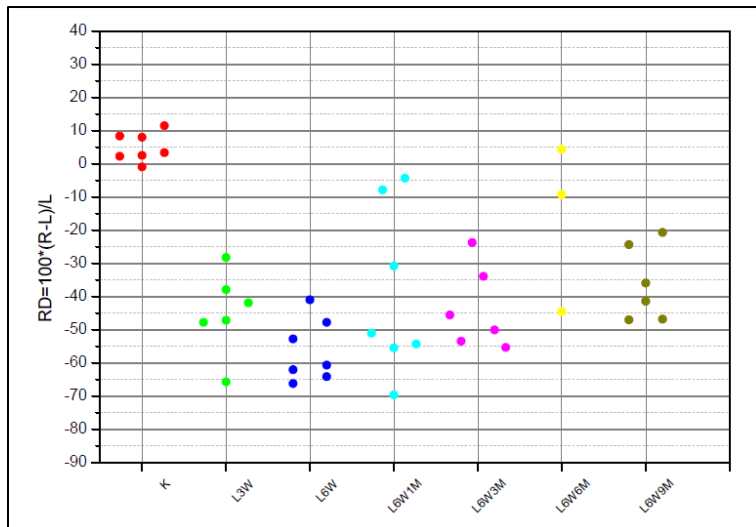


Diagramm 57: Darstellung der relativen GABA_A-RD im GP

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn rRD = 0 besteht keine Seitendifferenz. Bei rRD > 0 liegt rechts- und bei rRD < 0 linksseitig eine höhere RD vor.

3.6 α_1 -Rezeptorantagonist – [³H]-Prazosin

Die Ergebnisse der Messungen für die Regionen CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, SNc und STh befinden sich im Anhang (siehe 6.3).

3.7 α_2 -Rezeptoragonist – [³H]-UK 14,304

Die Ergebnisse der Messungen für die Regionen CG, M, S, CPu, AcB, GP und SNc befinden sich im Anhang (siehe 6.4). Neben den im Anhang dargestellten Regionen wurden auch CA1 und DG untersucht. Da sich hier jedoch keine relevanten Veränderungen ergaben, sind diese nicht graphisch gezeigt.

3.8 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonist – [³H]-Ketanserin

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Messungen für die Regionen CPu, AcB, SNc und CI einzeln dargestellt. Neben den dargestellten Regionen wurden auch CG, M, S, GP, CA1 und DG untersucht. Da sich hier jedoch keine relevanten Veränderungen ergaben, sind diese nicht graphisch gezeigt.

3.8.1 Striatum

In **Diagramm 58** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten 5-HT_{2A}-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 1035 ± 63 fmol/mg Protein bzw. rechts von 1047 ± 56 fmol/mg Protein und für L (n=39) links von 998 ± 50 fmol/mg Protein bzw. rechts von 506 ± 29 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige von K ist eine Abnahme der 5-HT_{2A}-RD links ohne und rechts mit Signifikanznachweis ($p \leq 0,001$) zu erkennen. Prozentual fällt die RD links minimal um 4% und rechts um 52%. Bei L ist interhemisphärisch ein deutliches hoch signifikantes Absinken der RD um 49% zugunsten der rechten Hirnhälfte zu beobachten. Zur

Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M), die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen, dient das **Diagramm 59**. Die Höhe der 5-HT_{2A}-RD bei L schwankt gleichmäßig bei geringer SD links zwischen 966 fmol/mg Protein (L3W) und 1031 fmol/mg Protein (L6W) und rechts zwischen 469 fmol/mg Protein (L6W3M) und 534 fmol/mg Protein (L6W1M). Interhemisphärisch ist bei L ein hoch signifikantes Absinken der RD ($p \leq 0,001$) rechtsseitig nachweisbar. Auch bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Hemisphäre von K wurden rechtsseitig in allen Gruppen Signifikanzen mit einem Niveau von $p \leq 0,001$ ermittelt. Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen dient das **Diagramm 60**. Während die Werte für K homogen am Nullwert verteilt sind, befinden sich in allen nachfolgenden läsierten Gruppen die Werte gleichmäßig kaum schwankend im negativen Bereich. Die Werte liegen zwischen -43% und -63%.

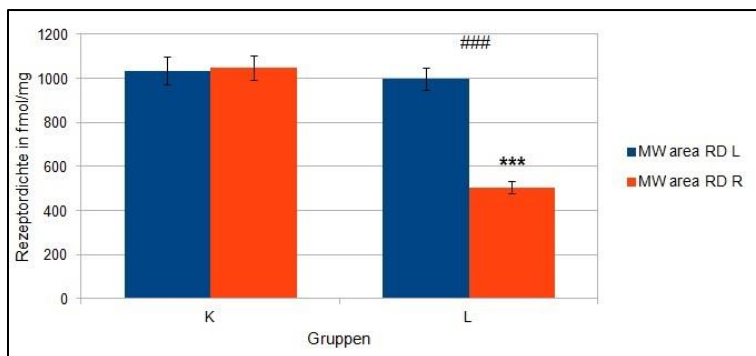


Diagramm 58: Darstellung der 5-HT_{2A}-RD von K und L im CPU

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

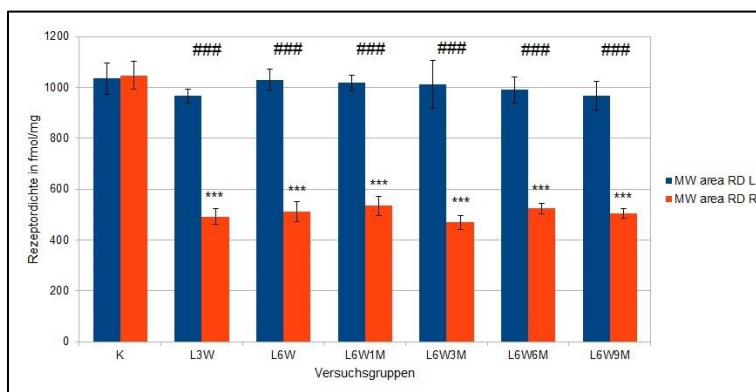


Diagramm 59: Darstellung der 5-HT_{2A}-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CPU

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

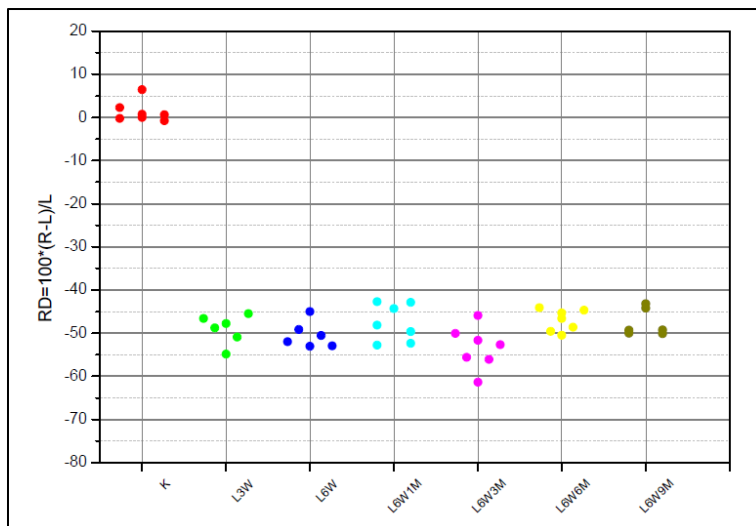


Diagramm 60: Darstellung der relativen 5-HT_{2A}-RD im CPU

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.8.2 Nucleus accumbens

In **Diagramm 61** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten 5-HT_{2A}-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 1215 ± 91 fmol/mg Protein bzw. rechts von 1257 ± 69 fmol/mg Protein und für L (n=38) links von 1095 ± 96 fmol/mg Protein bzw. rechts von 652 ± 58 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K ist eine signifikante Abnahme der 5-HT_{2A}-RD links um 10% ($p \leq 0,05$) und rechts um 48% ($p \leq 0,001$) zu erkennen. Interhemisphärisch ist bei L ein hoch signifikantes Absinken der RD um 41% auf der rechten Hemisphäre zu beobachten. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M), die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen, dient das **Diagramm 62**. Die Höhe der 5-HT_{2A}-RD bei L schwankt gleichmäßig mit geringer SD links zwischen 1009 fmol/mg Protein (L6W9M) und 1148 fmol/mg Protein (L3W, L6W) und rechts zwischen 611 fmol/mg Protein (L6W9M) und 684 fmol/mg Protein (L6W1M). Interhemisphärisch ist in allen läsionierten Gruppen ein hoch signifikantes Absinken der 5-HT_{2A}-RD ($p \leq 0,001$) rechts nachweisbar. Auch bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige von K sind rechtsseitig alle Gruppen durch hohe signifikante Unterschiede ($p \leq 0,001$) charakterisiert. In den Gruppen L6W3M ($p \leq 0,05$), L6W6M bzw. L6W9M ($p \leq 0,01$) konnten links auch relevante Änderungen verzeichnet werden. **Diagramm 63** wird zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen herangezogen. Während die Werte für K homogen um den Nullwert verteilt sind, befinden sich diese in den nachfolgenden Gruppen eindeutig im negativen Bereich. Die Werte liegen mäßig schwankend zwischen -20% und -53%.

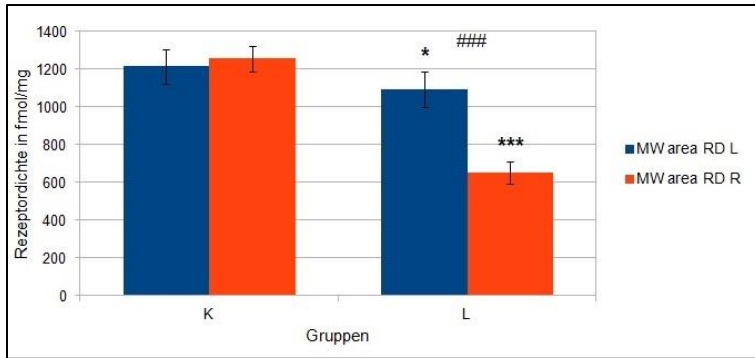


Diagramm 61: Darstellung der 5-HT_{2A}-RD von K und L im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

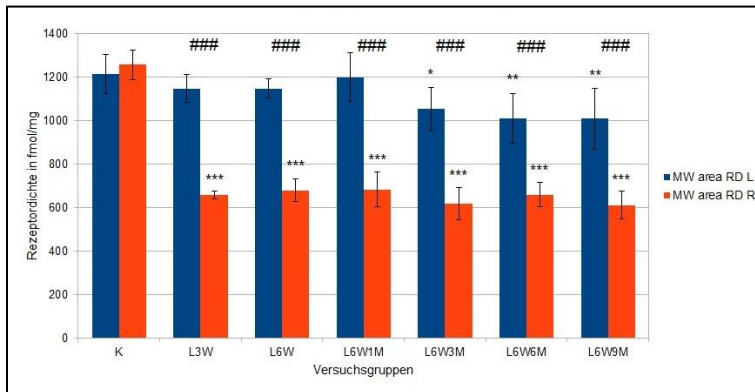


Diagramm 62: Darstellung der 5-HT_{2A}-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

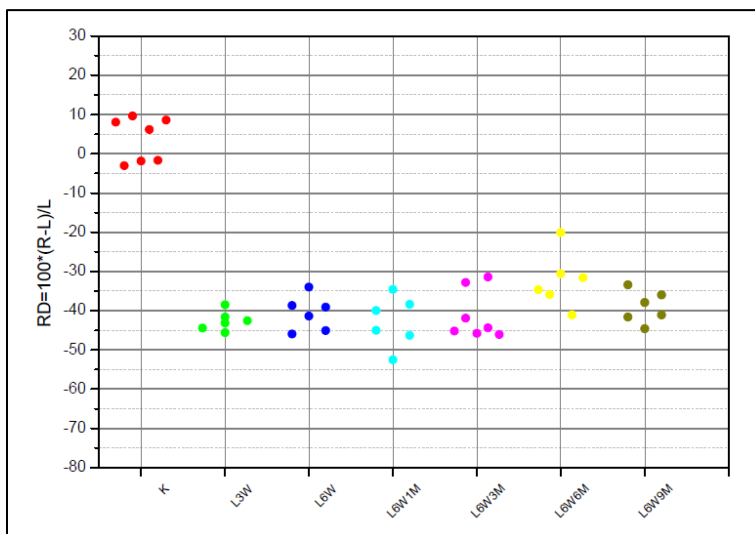


Diagramm 63: Darstellung der relativen 5-HT_{2A}-RD im AcB

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.8.3 Substantia nigra pars compacta

In **Diagramm 64** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten 5-HT_{2A}-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 541 ± 69 fmol/mg Protein bzw. rechts von 556 ± 85 fmol/mg Protein und für L (n=34) links von 495 ± 88 fmol/mg Protein bzw. rechts von 295 ± 48 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K ist eine Abnahme der RD links um 9% ohne und rechts um 47% mit signifikanter Änderung zu erkennen. Interhemisphärisch ist bei L ein hoch signifikantes Absinken der RD ($p \leq 0,001$) um 40% in der rechten SNc zu beobachten. Zur Darstellung der

mittleren flächengewichteten 5-HT_{2A}-RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M), die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen, dient das **Diagramm 65**. Die Höhe der 5-HT_{2A}-RD bei L schwankt gleichmäßig bei geringer SD links zwischen 440 fmol/mg Protein (L6W1M) und 551 fmol/mg Protein (L6W) und rechts zwischen 244 fmol/mg Protein (L6W3M) und 356 fmol/mg Protein (L6W). Interhemisphärisch ist bei L3W, L6W, L6W3M, L6W6M und L6W9M ein hoch signifikantes Absinken der RD rechtsseitig nachweisbar. Auch bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Hemisphäre von K sind rechtsseitig alle Versuchsgruppen außer L6W1M durch hohe signifikante Änderungen ($p \leq 0,001$) charakterisiert. **Diagramm 66** wird zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen herangezogen. Es zeigt sich bei mäßig großer Streuung ein recht eindeutiges Bild bezüglich der Verteilung der Werte. Bei K schwanken die Versuchstiere recht ausgeglichen um die x-Achse. Lediglich ein Wert liegt etwas höher als die anderen im positiven Bereich und sorgt somit für eine minimal höhere rechtsseitige 5-HT_{2A}-RD. Die nachfolgenden läsionierten Gruppen sind eindeutig im negativen Abschnitt ansässig. In Gruppe L6W1M standen aufgrund von schwierigen Messbedingungen nur zwei Tiere den Auswertungen zur Verfügung.

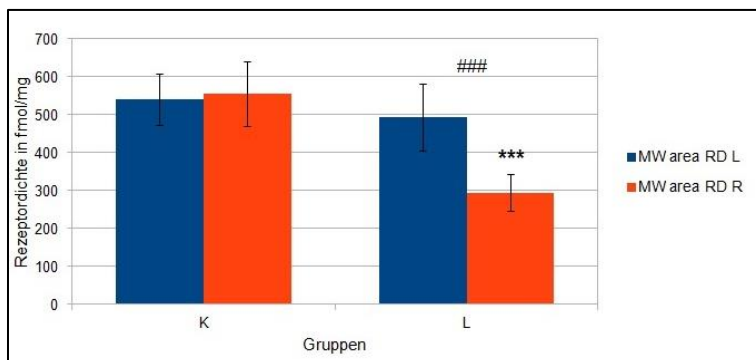


Diagramm 64: Darstellung der 5-HT_{2A}-RD von K und L in der SNC

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

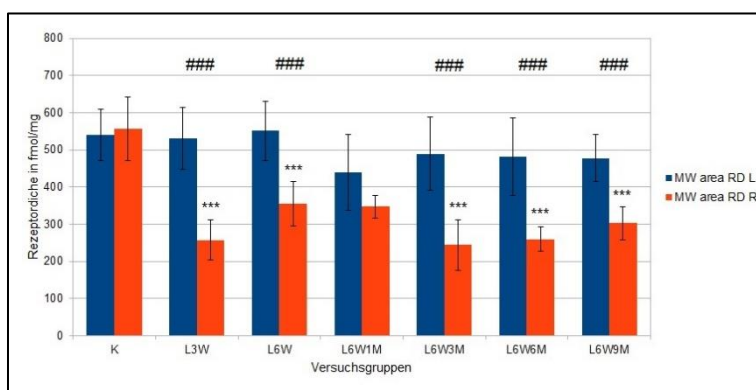


Diagramm 65: Darstellung der 5-HT_{2A}-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit in der SNC

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

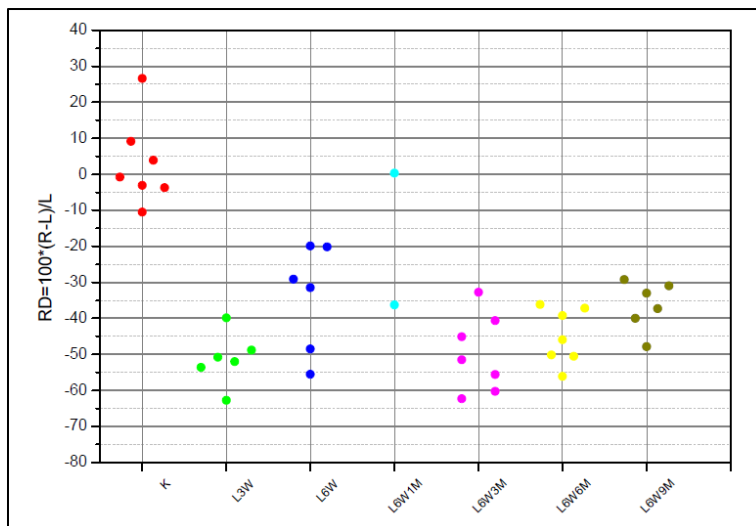


Diagramm 66: Darstellung der relativen 5-HT_{2A}-RD in der SNc

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.8.4 Nucleus subthalamicus

In **Diagramm 67** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten 5-HT_{2A}-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 261 ± 51 fmol/mg Protein bzw. rechts von 258 ± 50 fmol/mg Protein und für L (n=34) links von 260 ± 48 fmol/mg Protein bzw. rechts von 235 ± 32 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K liegt bei keiner relevanten Veränderung links, eine nicht signifikante Abnahme der RD rechts um 9% vor. Ebenfalls ohne Signifikanz ist interhemisphärisch bei L ein Absinken der RD um 10% im rechten STh zu verzeichnen. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten 5-HT_{2A}-RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M), die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen, dient das **Diagramm 68**. Es zeigt sich generell ein sehr homogenes Bild. Die Höhe der RD bei L schwankt gleichmäßig bei mäßig großer SD links zwischen 237 fmol/mg Protein (L6W3M) und 279 fmol/mg Protein (L6W6M) und rechts zwischen 218 fmol/mg Protein (L3W) und 257 fmol/mg Protein (L6W). Interhemisphärisch sind trotz einer in allen läsierten Gruppen vorhandenen gut sichtbaren Verminderung der 5-HT_{2A}-RD rechtsseitig keine Signifikanzen nachweisbar. Auch die Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K ist durch keine signifikante Änderung charakterisiert. **Diagramm 69** wird zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen herangezogen. Bei K sind die Werte homogen um die Nulllinie verteilt. Die nachfolgenden läsierten Versuchsgruppen unterliegen generell einer großen Streuweite von max. -30% bis +40%. Die meisten Werte liegen im negativen Bereich. Es existieren pro läsierten Gruppe ein bis zwei Ausreißer in den

positiven Bereich. Generell standen aufgrund von schwierigen Messbedingungen den Auswertungen eine geringere Anzahl von Versuchstieren zur Verfügung.

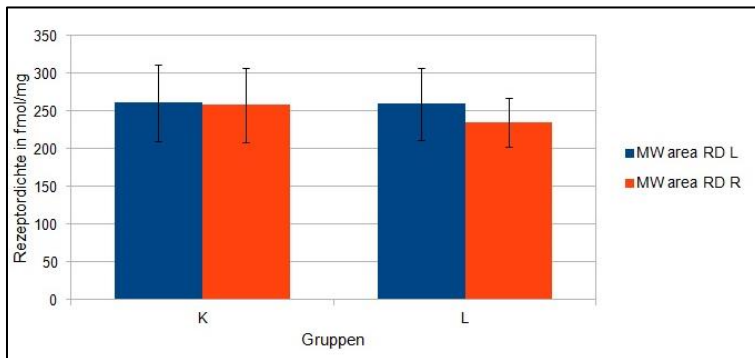


Diagramm 67: Darstellung der 5-HT_{2A}-RD von K und L im STh

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

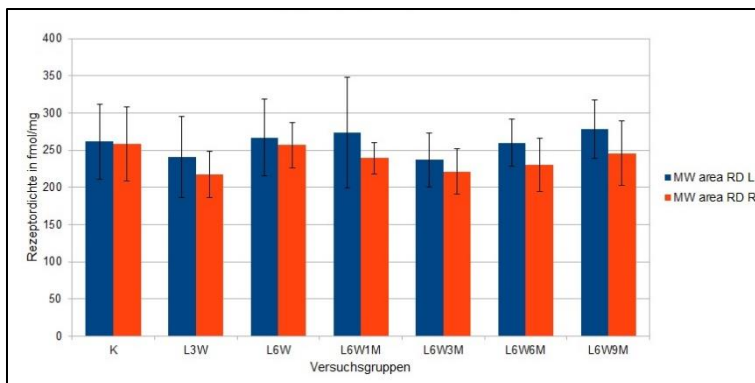


Diagramm 68: Darstellung der 5-HT_{2A}-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im STh

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

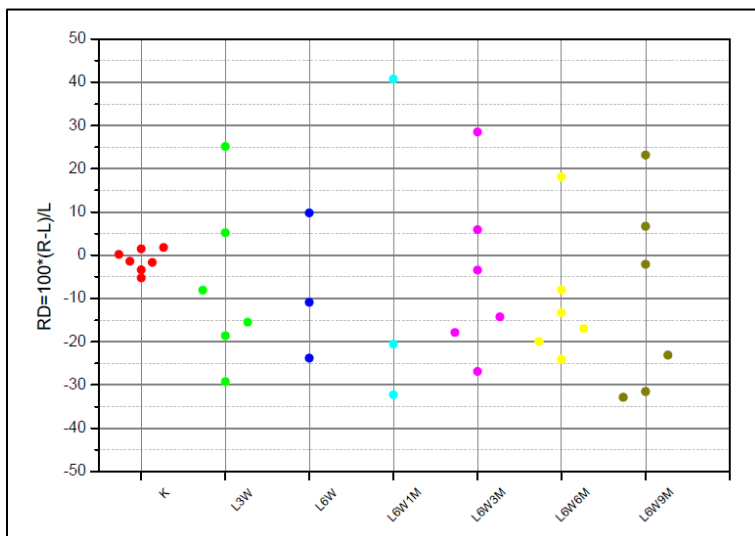


Diagramm 69: Darstellung der relativen 5-HT_{2A}-RD im STh

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.8.5 Claustum

In **Diagramm 70** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten 5-HT_{2A}-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 1530 ± 70 fmol/mg Protein bzw. rechts von 1529 ± 63 fmol/mg Protein und für L (n=38) links von 1409 ± 117 fmol/mg Protein bzw. rechts von 1308 ± 93 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K liegt eine signifikante Abnahme der 5-HT_{2A}-RD links

um 8% ($p \leq 0,05$) und rechts um 15% ($p \leq 0,001$) vor. Interhemisphärisch ist bei L ein signifikantes Absinken der RD ($p \leq 0,01$) um 7% im rechten CI zu erkennen. **Diagramm 71** wird zur Darstellung der mittleren flächengewichteten 5-HT_{2A}-RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M), die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen, herangezogen. Es zeigt sich generell ein sehr einheitliches Bild. Die Höhe der 5-HT_{2A}-RD bei L schwankt gleichmäßig bei geringer SD links zwischen 1334 fmol/mg Protein (L3W) und 1518 fmol/mg Protein (L6W1M) und rechts zwischen 1274 fmol/mg Protein (L6W9M) und 1366 fmol/mg Protein (L6W3M). Interhemisphärisch sind trotz einer bei L vorhandener gut sichtbarer Verminderungen der 5-HT_{2A}-RD um durchschnittlich 7% rechtsseitig keine Signifikanzen nachweisbar. Bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K konnten Signifikanzen rechts bei L3W, L6W, L6W1M ($p \leq 0,05$) bzw. L6W6M, L6W9M ($p \leq 0,01$) ermittelt werden. Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen wird **Diagramm 72** herangezogen. Während die Werte von K nahezu alle exakt auf der Nulllinie verteilt sind, zieht es die der nachfolgenden läsionierten Versuchsgruppen eher unterhalb der Nulllinie in den negativen Bereich. Nur vereinzelt existieren Ausreißer in den positiven Abschnitt bei den Gruppen L3W, L6W1M und L6W3M. Die Versuchswerte unterliegen einer geringen Streuweite.

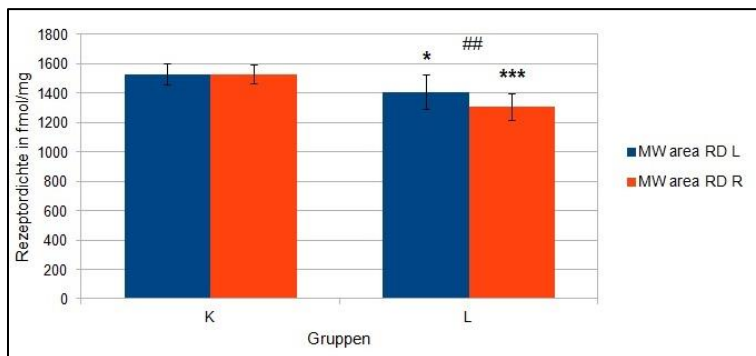


Diagramm 70: Darstellung der 5-HT_{2A}-RD von K und L im CI

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = ##$.

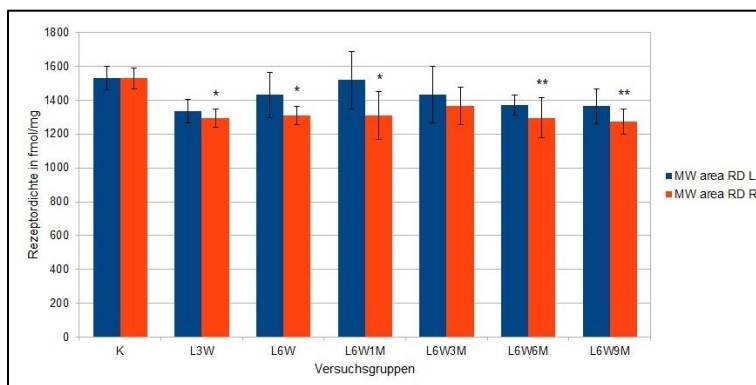


Diagramm 71: Darstellung der 5-HT_{2A}-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CI

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,01 = **$.

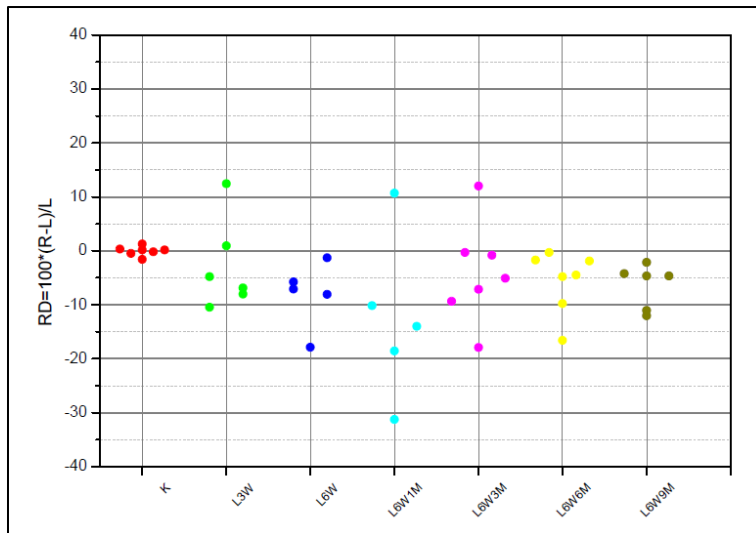


Diagramm 72: Darstellung der relativen 5-HT_{2A}-RD im CI

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

3.9 AMPA-Rezeptoragonist – [³H]-AMPA

Die Ergebnisse der Messungen für die Regionen CPu, AcB, GP und Tul befinden sich im Anhang (siehe 6.5). Neben den im Anhang dargestellten Regionen wurden auch CG, M, S, CA1 und DG untersucht. Da sich hier jedoch keine relevanten Veränderungen ergaben, sind diese nicht graphisch gezeigt.

4 Diskussion

4.1 M₂-Rezeptor

Der M₂-Rezeptor, welcher zum einen durch den Rezeptoragonisten [³H]-Oxotremorin und zum anderen durch den Rezeptorantagonisten [³H]-AF-DX 384 sichtbar gemacht wurde, ist homogen in den untersuchten Hirnregionen (CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, SNc) verteilt. Die Ergebnisse befinden sich im Anhang (siehe 6.1 und 6.2). Die RD waren in den analysierten Hirnregionen bei beiden Liganden ähnlich. Im Cortex war eine mittlere und im Hippocampus bzw. SNc eine geringere Dichte zu erkennen. Lediglich das CPu stellt mit einer deutlich höheren RD bei [³H]-AF-DX 384 im Vergleich zu [³H]-Oxotremorin eine Ausnahme dar. In einigen Studien wurde bereits die Auswirkung einer Degeneration des nigrostriatalen Signalswegs auf die Dichte bzw. Expression der M₂-Rezeptoren beschrieben. Araki et al. (2000) zeigten an männlichen Wistar Ratten nach Injektion von 6-OHDA ins MFB, dass sich acht Wochen nach Läsion die Bindung von [³H]-Quinuclidinylbenzilat im CPu (12–17%) und zwei bzw. acht Wochen nach der Läsion im Cortex (7–10%) verringerte. Über den gesamten Zeitraum war keine signifikante Änderung in der SN zu beobachten (Araki et al., 2000). Blanco-Lezcano et al. (2004) untersuchten autoradiographisch die M₂-RD nach Markierung mit [³H]-Quinuclidinylbenzilat und eine signifikant verringerte RD in der SNc (Blanco-

Lezcano et al., 2004). Joyce (1991) beschrieb nach Injektion von 6-OHDA in die SNc unter Verwendung von [³H]-N-Methylscopolamin und in Gegenwart von nichtmarkiertem Pirenzipin eine im lateralen CPu (27%) verminderte RD (Joyce, 1991). Cremer et al. (2015) beschrieben an Pitx3^{ak}-Mäusen die Auswirkungen einer dopaminergen Depletion in verschiedensten Regionen (M, S, CPu, CA1, DG, Tul, SN). Sie postulierten lediglich eine signifikante Abnahme der RD nach Bindung von [³H]-Oxotremorin für S (12%) und CPu (19%). Für M, CA1, DG und SN konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Pitx3^{ak}-Tieren festgestellt werden. Ebenso ergaben sich für den Antagonisten [³H]-AF-DX 384 in den gleichen gemessenen Regionen keine signifikanten Veränderungen (Cremer et al., 2015). Mittels postmortaler Gewebeschnitte von PD-Patienten postulierten Aubert et al. (1992) eine verminderte [³H]-AF-DX 384 Bindung im Cortex und eine unveränderte RD im CPu (Aubert et al., 1992). Lange et al. (1993) konnten dies nach Markierung mittels [³H]-Oxotremorin bestätigen und fügten dem noch eine unveränderte RD im Hippocampus hinzu (Lange et al., 1993). Studien, die mit in-situ Radioligandenbindung durchgeführt wurden, berichteten über eine unveränderte [³H]-AF-DX 384 Bindung in kortikalen und subkortikalen Regionen bei PD im Vergleich zu Kontrollen (Piggott et al. 2003). McOmish et al. (2017) fanden kürzlich keine Veränderungen in der M₂-RD im CPu von PD-Patienten (McOmish et al., 2017). In unserer Arbeit zeigten sich signifikante Veränderungen im Sinne einer Abnahme der M₂-RD für [³H]-Oxotremorin in der SNc (22%) und für [³H]-AF-DX 384 im CPu (15%), AcB (12%) und SNc (19%). In allen anderen untersuchten Regionen waren keine Änderungen zu verzeichnen. Da es in der Literatur keinen Hinweis für einen Sitz der M₂-Rezeptoren an dopaminergen Axonterminalen gibt (Jones et al., 2001; Zhou et al., 2001), kann die bei uns gemessene Reduktion von M₂-Rezeptoren in den genannten Regionen nicht durch den 6-OHDA indizierten nigrostriatalen Zelluntergang erklärt werden. Allerdings kann aufgrund der dopaminergen Denervierung angenommen werden, dass eine interstriatale Hyperaktivität cholinergischer Neurone einen erhöhten ACh-Spiegel bei Hemi-PD-Ratten (DeBoer et al., 1993) verursacht und kompensatorisch eine Herunterregulation der muskarinergen Rezeptoren bedingen kann. Passend dazu wurde in Studien postuliert, dass bei einer chronischen Hemmung der Acetylcholinesterase die ACh-Konzentration ansteigt und eine signifikante Abnahme muskarinergischer Rezeptoren die Folge ist (Sivam et al., 1983).

4.2 nACh-Rezeptor

Der nACh-Rezeptor, welcher durch den Rezeptoragonisten [^3H]-Epibatidin sichtbar gemacht wurde, ist homogen in den untersuchten Hirnregionen (CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, SNc, ST_h, LHb, MHb, fr) verteilt. Entsprechend der Literatur waren die mittleren RD im Allgemeinen niedrig und in den meisten ROI ähnlich (Cremer et al., 2015). Die mit Abstand höchste RD wurde im MHb gefunden (Perry et al., 2002). In mehreren Studien wurde bereits die Auswirkung des Untergangs dopaminerger Zellen auf die Dichte bzw. Expression der nACh-Rezeptoren im Gehirn diskutiert. Zoli et al. (2002) zeigten zwei Wochen nach 6-OHDA-Läsion an Sprague-Dawley Ratten eine sinkende nACh-RD im CPu (50%) (Zoli et al., 2002). Pradhan et al. (2002) beschrieben drei Wochen nach 6-OHDA-Injektion eine Abnahme der Bindung von [^3H]-Epibatidin im CPu (36%), AcB (28%) und Tul (44%). Im CG, M und S waren keine Veränderungen erkennbar (Pradhan et al., 2002). Bei Perez et al. (2010) war nach Läsion ebenfalls eine Abnahme der striatalen RD (47%) vorhanden (Perez et al., 2010). Cremer et al. (2015) untersuchten an Pitx3^{ak}-Mäusen die Auswirkungen einer dopaminergen Depletion in verschiedensten Regionen (M, S, CPu, CA1, DG, SN) mit dem Ergebnis, dass lediglich im CPu (47%) und DG (16%) eine signifikant geringere RD bei den Pitx3^{ak}-Tieren festgestellt wurde (Cremer et al., 2015). Im CPu von MPTP-behandelten Totenkopffaffen wurde berichtet, dass unter Verwendung von [^3H]-Epibatidin die nACh-RD abnimmt (Kulak et al., 2002). An postmortalen Gewebeschnitte von PD-Patienten postulierten Aubert et al. (1992) mittels in-vitro Rezeptorautoradiographie eine sinkende RD im Cortex (60%), CPu (72%) und Hippocampus (51%) (Aubert et al., 1992). Lange et al. (1993) fanden ebenfalls sinkende Rezeptorbindungsstellen im Cortex und Hippocampus, aber keine im CPu (Lange et al., 1993). Burghaus et al. (2003) beschrieben an humanen Gehirnschnitten einen Verlust von nACh-Rezeptoren in kortikalen Arealen (Burghaus et al., 2003). Oishi et al. (2007) quantifizierten in-vivo im Gehirn PD-Erkrankter mittels ^{123}I -5IA SPECT nACh-Rezeptorverteilungen und beschrieben eine Abnahme der RD im CPu und im Cortex (Oishi et al., 2007). PET-Analysen mit 2-[^{18}F]fluoro-A-85380 ergaben bei Kas et al. (2009) eine geringere Bindung im CPu (10%) und SN (15%) und bei Meyer et al. (2009) zusätzlich zum CPu (20%) noch im CG (42%) und Hippocampus (19%) (Kas et al., 2009; Meyer et al., 2009). In unserer Arbeit zeigten sich signifikant gesunkene nACh-RD im CG (15%), M (9%), S (13%), CPu (58%), AcB (52%), GP (22%), SNc (87%), ST_h (18%) und LHb (13%), welche über den kompletten Zeitraum konstant blieben. Ebenfalls wurde eine

nicht signifikante leicht sinkende RD in der fr (7%) und keine relevante Änderung im CA1, DG und MHb gefunden. Der bei uns vorliegende dramatische Verlust der nACh-RD nach Zerstörung von dopaminergen SNc-Neuronen scheint, ebenso wie in der Literatur, aufgrund der vorherrschenden Lokalisierung von nACh-Rezeptoren an dopaminergen axonalen Termini plausibel zu sein (Jones et al., 2001; Pradhan et al., 2002). Etwa die Hälfte der striatalen nACh-Rezeptoren befindet sich auf kortikalen Afferenzen oder striatalen Interneuronen (Zoli et al., 2002), was die verbleibende striatale [³H]-Epibatidin-Bindung nach 6-OHDA-Läsion erklärt. Havekes et al. (2011) postulierten, dass das dopaminerge und cholinerge System die Funktion des anderen bidirektional regulieren können (Havekes et al., 2011). Während die Aktivierung von D₂-Rezeptoren die ACh-Freisetzung reduziert, führt die Aktivierung von D₁-Rezeptoren zur erleichterten Freisetzung von ACh (Joyce, 1991, Maurice et al., 2004). NACH-Rezeptoren, die sich auf dopaminergen Axonen befinden, regulieren die DA-Freisetzung (Wonnacott et al., 2000; Zhou et al., 2001). Erstmals wurde in unserer Arbeit nachweislich eine Veränderung der RD nach 6-OHDA-Läsion in den LHB und marginal in der fr beobachtet. Wir können ebenfalls von einer starken nACh-Rezeptorexpression in den MHb berichten. Über Funktion und Wirkung der Regionen herrscht bisher Uneinigkeit. Angenommen wird, dass die MHb und fr an der Angstmodulation beteiligt sind (Pang et al., 2016). Die LHB, als kleine, aber hochkomplexe Struktur soll mit der Wahl bestimmter Verhaltensreaktionen einen grundlegenden Mechanismus für das Überleben und die Entscheidungsfindung darstellen. Es wird beschrieben, dass die LHB efferente Projektionen in die SNc besitzt und dort nach Stimulation dopaminerge Neurone hemmt (Hikosaka, 2010; Han et al. 2014). Han et al. (2014) untersuchten, ob eine Läsion der LHB, mit Folge einer verminderten Hemmung der Neurone die PD-Symptomatik verbessern könnte und stellten fest, dass die LHB-Läsion eine signifikante Reduktion des Apomorphin-induzierten Rotationsverhaltens induzierte. Sie formulierten als potenzielle therapeutische Strategie für die Behandlung von PD, dass sich durch LHB-Läsion der DA-Spiegel im CPu erhöht und eine signifikante Besserung bei motorischen Störungen die Folge wäre (Han et al., 2014). Die in unserer Studie ermittelte gesunkene nACh-RD in den LHB könnte somit als kompensatorischer Effekt, im Sinne eines struktureigenen Versuches der Wiederherstellung des dopaminergen Gleichgewichtes verstanden werden. In vielen Studien wurde gezeigt, dass eine Beeinträchtigung der zentralen cholinergen Übertragung ein wichtiges Merkmal von PD sei. Es wurde beobachtet, dass ein Verlust von kortikalen Nikotinrezeptorproteinen,

ähnlich wie auch bei der Alzheimer-Krankheit, in Zusammenhang mit klinisch beobachteten kognitiven Defiziten steht (Schröder & Wevers, 1998; Burghaus et al., 2003). Vermutet wird, dass eine verminderte nACh-Rezeptorbindung bei Patienten mit PD innerhalb subkortikaler und kortikaler Regionen mit dem Schweregrad kognitiver und depressiver Symptome assoziiert ist (Meyer et al., 2009). Potentiell neue therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung von PD, ergeben sich aufgrund von interessanten Beobachtungen an Nagetieren und Affen, bei denen der Nikotinbehandlung nach Injektion von 6-OHDA bzw. MPTP eine protektive Wirkung zugeschrieben wird, nachdem sich motorische Defizite verbesserten (Costa et al., 2001; Quik et al., 2006; Kawamata et al., 2011). Auch soll eine Nikotinverabreichung beim Menschen mit einer verminderten Inzidenz von PD assoziiert sein (Ritz et al., 2007; Nicoletti et al., 2010; Noyce et al., 2012). Ebenfalls wird in neuesten Veröffentlichungen gezeigt, dass eine intrastriatale Anwendung von Botulinum Neurotoxin-A, als neues therapeutisches Target, geeignet sein kann, dem pathologischen Hypercholinismus im CPu bei PD entgegenzuwirken (Wree et al., 2011; Mehlan et al., 2016; Antipova et al., 2017).

4.3 D₂/D₃-Rezeptor

Der D₂/D₃-Rezeptor, welcher durch den Rezeptorantagonisten [³H]-Fallyprid sichtbar gemacht wurde, ist spezifisch in den untersuchten Hirnregionen (CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, SNc, STh, Tul, LHb) verteilt. Die untersuchten DA-Rezeptoren lagen in geringer Dichte in den kortikalen Hirnregionen, im Hippocampus, STh, und LHb, in mittlerer Dichte in der SNc und im Tul und mit hoher RD im CPu und im AcB vor. In mehreren Studien wurde in den letzten Jahrzehnten bereits die Auswirkung einer 6-OHDA-Injektion auf die Dichte bzw. Expression der D₂/D₃-Rezeptoren im Gehirn untersucht, hauptsächlich im CPu. Eine konsistente Zunahme der RD von 20% bis 40% wurde im CPu gezeigt (Creese et al., 1977; Graham et al., 1990; Fornaretto et al., 1993; Ryu et al., 1996; Araki et al., 1998, 2000; Xu et al., 2005). Fornaretto et al. (1993) und Ryu et al. (1996) fanden über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr zusätzlich einen Abfall der RD in der SNc (Fornaretto et al., 1993; Ryu et al., 1996). Al-Tikriti et al. (1992) und Araki et al. (2000) zeigten zusätzlich noch sich nicht verändernde RD im Cortex und Graham et al. (1990) einen Anstieg der RD im AcB und Tul (Al-Tikriti et al., 1992; Araki et al., 2000; Graham et al., 1990). Xu et al. (2005) beschrieben an männlichen Wistar Ratten nach Markierung der D₂/D₃-Rezeptoren mit [³H]-Spiroperidol eine striatale Hochregulierung rechtsseitig signifikant größer als auf der linken Seite nach ipsilateraler Läsion. Sie vermuteten, dass die asymmetrische Hochregulation der

RD nach ausgedehnter DA-Depletion zur Lateralisierung des nigrostriatalen Systems bei einigen pathologischen Zuständen beitragen könnte (Xu et al., 2005). Auch Cremer et al. (2015) untersuchten den striatalen D₂/D₃-Rezeptor an Pitx3^{ak} Mäuse, bei welchen ebenfalls ein schwerer selektiver Verlust dopaminerger Zellen in der SNc vorliegt, mit einem mittelaaffinen ([³H]-Racloprid) und einem hochaffinen ([³H]-Fallyprid) Liganden und postulierten bei keiner striatalen Veränderung der RD für [³H]-Fallyprid, für [³H]-Racloprid eine signifikant erhöhte RD (8%) in den Pitx3^{ak}-Mäusen (Cremer et al., 2015). In postmortem Gehirnen versuchten Wenning et al. (1998) bzw. Ichese et al. (1999) unter Verwendung der SPECT-Bildgebung prä- und postsynaptische dopaminerge Veränderungen im CPu bei Patienten mit L-Dopa-unbehandelter PD nachzuweisen. Sie postulierten einen Anstieg postsynaptischer D₂/D₃-Rezeptoren und vermuteten, dass die Hochregulation als Folge einer kritischen dopaminergen Tonusreduktion ein Kompensationsmerkmal der frühen unilateralen PD darstellt und innerhalb weniger Jahre nach Beginn der Erkrankung mit zunehmender nigraler Degeneration verschwindet (Wenning et al., 1998; Ichese et al., 1999). Diese Theorie können wir mit unseren Ergebnissen im Vergleich zur Literatur untermauern. In unserer Studie waren die D₂/D₃-RD nach 6-OHDA-Läsion männlichen Wistar Ratten signifikant im CPu (28%) hoch- und im S (19%) und SNc (75%) herunterreguliert. Der Grad der dopaminergen Degeneration muss, aufgrund der in der Literatur postulierten Spannweite einer von 20% bis 40% zunehmenden der RD im CPu sowohl von der Injektionsstelle als auch von der 6-OHDA-Dosis und der Überlebenszeit nach der Läsion abhängen. So wurde in einzelnen Studien das 6-OHDA in die SNc appliziert (Savasta et al., 1987; Fornaretto et al., 1993; Xu et al., 2005), während in unsere Arbeit und ebenso bspw. bei Graham et al. (1990) oder Araki et al. (2000) die in Studien generell am häufigsten angewandte Injektion ins MFB erfolgte. In der Literatur werden unterschiedliche Auswirkungen der verschiedenen 6-OHDA-Rattenmodelle postuliert. Eine Injektion in das MFB führt zu einer ausgedehnten, raschen DA-Depletion (80-90%) und stellt ein fortgeschrittenes PD-Stadium dar. Eine Applikation von 6-OHDA in die SNc sorgt für eine langsam fortschreitende dopaminerge Degeneration (60-70%), welche vereinbar mit einem frühen Stadium der Erkrankung wäre (Deumens et al., 2002; Yuan et al., 2005). Ein nicht signifikanter Anstieg war im AcB (13%), Tul (11%), vereinbar mit Graham et al. (1990) und im GP (9%) zu verzeichnen. Im AcB kann ein leichter Alterseffekt vermutet werden, da eine anfänglich höhere RD auf der läsionierten Seite 24 Wochen nach Läsion nicht mehr nachweisbar und 33 Wochen eine

gesunkene RD vorlag. Während im GP drei Wochen nach Läsion keine Veränderung beschrieben werden konnte, war nach sechs Wochen die D₂/D₃-RD auf der läsionierten Seite bis zum Ende durchgehend erhöht, was den Sitz dopaminerger Neurone auf striatopallidalen Neuronen bestätigen (Yung et al., 1995) und als kompensatorischer Effekt eines fehlenden DA-Spiegels verstanden werden könnte.

4.4 GABA_A-Rezeptor

Der GABA_A-Rezeptor, welcher durch den Rezeptorantagonisten [³H]-Muscimol sichtbar gemacht wurde, ist homogen in den untersuchten Hirnregionen (CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG) verteilt. Entsprechend der Literatur wurden hohe RD im Cortex und im Hippocampus bzw. intermediäre RD im CPu, AcB und GP ermittelt (Cremer et al., 2015). In mehreren Studien wurde bereits die Auswirkung einer 6-OHDA-Läsion auf die Dichte bzw. Expression der GABA_A-Rezeptoren im Gehirn analysiert. Pan et al. (1985) untersuchten die Gehirne von Sprague-Dawley Ratten nach autoradiographischer Markierung mittels [³H]-Muscimol und beschrieben eine Abnahme der RD auf der läsionierten Seite im GP nach einer Woche um 39% und nach vier Wochen um 44% bzw. im CPu nach vier Wochen um 19% (Pan et al., 1985). Yu et al. (2001) postulierten fünf bis zehn Wochen nach dopaminerger Denervierung eine im GP um etwa 16% und im CPu um etwa 20% abfallende Konzentration der GABA_A-Rezeptoren, welcher mittels [³H]-Flunitrazepam markiert wurde (Yu et al., 2001). In den Gehirnen der Sprague-Dawley Ratten versuchten Chadha et al. (2000) Veränderungen in der Genexpression der für GABA_A-Rezeptor bekannten Untereinheiten zu eruieren. Im GP verringerte sich die Expression der α₁- und β₂-Untereinheiten (18% und 16%) drei Wochen nach Operation der Ratten. Im CPu fiel diese für die α₄- und γ₂-Untereinheiten (10% und 6%) ebenfalls ab. In kortikalen Regionen waren keine relevanten Veränderungen ermittelbar (Chadha et al., 2000). Eine reduzierte Bindungsdichte von [³H]-Flunitrazepam wurde im Putamen von postmortalen menschlichen PD-Patienten gefunden (Gnanalingham & Robertson, 1993). Stasi et al. (1999) beschrieben, dass im CPu genetischer PD-Mäuse höhere Kontrollkonzentrationen der Bindung von [³H]-Muscimol beobachtet wurden (Stasi et al., 1999). Auch bei Cremer et al. (2015) wiesen die Pitx3^{ak} Mäuse, bei welchen ebenfalls ein schwerer selektiver Verlust dopaminerger Zellen in der SNc vorliegt, eine konstante signifikante Zunahme der GABA_A-Rezeptorexpression in zahlreichen Hirnregionen auf. Während durch den Rezeptoragonisten [³H]-Muscimol signifikant erhöhte RD bei M (31%) und S (28%) auffielen, wurden durch den Antagonisten [³H]-SR 95531 besonders im CA1 (21%)

und DG (69%) signifikante Anstiege deutlich. Dies wurde hier als Hinweis auf eine mögliche Verstärkung der zerebralen GABA-Rezeptorexpression bei PD, als Folge einer kompensatorisch signifikanten Reduktion zerebraler GABA-Spiegel, gewertet (de Jong et al., 1984; Gerlach et al., 1996; Cremer et al., 2015). In unserer Arbeit zeigten sich signifikante Veränderungen im Sinne einer Abnahme der GABA_A-RD im CPu (13%), AcB (12%) und GP (42%). Die Herunterregulation von GABA_A-Rezeptoren kann teilweise durch Studien erklärt werden, in denen die Freisetzung von GABA im CPu, AcB und GP nach der dopaminergen Denervierung zunahm (Tossman et al., 1986; Onténiente et al., 1987; Molina-Holgado et al., 1993). Es ist möglich, dass die durch 6-OHDA ausgelöste dopaminerge Depletion die GABA-Freisetzung in den Regionen erhöht. Aufgrund von kompensatorischen Effekten kann daher eine Abnahme der GABA_A-Rezeptoren angenommen werden. Die Unterschiede zwischen den genannten Studien sind möglicherweise durch den Einsatz unterschiedlicher Methoden, unterschiedlicher Liganden bzw. Versuchstiere und die verschiedenen Zeitpunkte der Messung bedingt. Ebenso wäre, besonders im Vergleich zur Hochregulation der RD in den Studien von Stasi et al. (1999) und Cremer et al. (2015), die in anderen Studien angewandte 6-OHDA-Injektion zur Erzeugung eines Hemiparkinsonismus als eine mögliche Degeneration von Fasern entlang des Nadeltraktes für diese Differenzen in Betracht zu ziehen. Schon Fink & Heimer (1967) führten Faser-Degenerationsstudien an Tieren durch, in denen vier Tage nach 6-OHDA-Injektion in das MFB untergehende Fasern u.a. im rostralen MFB, dem CPu, dem AcB und dem rostralem Cortex gefunden wurden (Fink & Heimer, 1967).

4.5 α_1 -Rezeptor

Der α_1 -Rezeptor, welcher durch den Rezeptorantagonisten [³H]-Prazosin sichtbar gemacht wurde, ist heterogen in den untersuchten Hirnregionen (CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, SNc, STh) verteilt. Die Ergebnisse befinden sich im Anhang (siehe 6.3). Entsprechend der Literatur wurde die höchste RD im Cortex bzw. im Hippocampus und geringere RD in den anderen untersuchten Regionen gefunden (Scatton et al., 1983; Waeber et al., 1991; Cremer et al., 2015). In mehreren Studien wurde bereits die Auswirkung einer 6-OHDA-Läsion auf die Dichte bzw. Expression der α_1 -Rezeptoren im Gehirn analysiert. U'Prichard et al. (1980) markierten mittels [³H]-WB 4101 sechs Wochen nach bilateraler 6-OHDA-Applikation in den Locus coeruleus den α_1 -Rezeptor in männlichen Wistar Ratten. Sie beschrieben neben einem signifikanten Anstieg der RD im frontalen Cortex (45%), nur minimale nicht signifikant höhere RD

im CPu (12%) und Hippocampus (12%) (U'Prichard et al., 1980). Skolnick et al. (1978) fanden hingegen nach intraventrikulärer 6-OHDA-Behandlung keine Veränderungen im Cortex nach Bindung von [³H]-WB 4101 (Skolnick et al., 1978). Cash et al. (1986) beschrieben in Untersuchungen an im Locus coeruleus 6-OHDA-läsionierten Ratten eine Zunahme der α_1 -RD im Cortex und Hippocampus, nicht aber im CPu (Cash et al., 1986). Cremer et al. (2015) postulierten an Pitx3^{ak}-Mäusen die Auswirkungen einer dopaminergen Depletion in verschiedensten Regionen. Ein signifikanter Anstieg der α_1 -RD lag im CPu (8%), CA1 (8%), DG (11%) und SN (19%) vor. Keine Änderungen waren im M und S sichtbar (Cremer et al., 2015). Visanji et al. (2009) fanden, dass der α_1 -Rezeptorantagonist Prazosin die L-DOPA-induzierte Hyperaktivität bei MPTP-verletzten Makaken dosisabhängig signifikant abschwächte. Sie vermuteten, dass α_1 -Rezeptoren an der pathologischen Reaktion auf die dopaminerge Neurodegeneration beteiligt sind (Visanji et al., 2009). Cash et al. (1984) haben die Verbindung zwischen adrenergen Rezeptoren und PD an humanen postmortem Gehirnen erforscht. Sie fanden nach Markierung mit [³H]-Prazosin bei nicht veränderter Affinität eine Zunahme der α_1 -RD bei dementen PD-Patienten (Cash et al., 1984). Ebenso konnten sie 1986 auch eine Zunahme der α_1 -Rezeptoren auf synaptischem Niveau im menschlichen Hirn nachweisen (Cash et al., 1986). Waeber et al. (1991) beschrieben eine sich nicht verändernde α_1 -RD im CPu von PD-Patienten (Waeber et al., 1991). In unserer Studie waren die adrenergen α_1 -RD im CG (12%), M (12%), S (13%), CA1 (11%) und DG (6%) der 6-OHDA-läsionierten männlichen Wistar Ratten signifikant erhöht und in der SNc (43%) signifikant verringert. Sowohl im CPu als auch im AcB ist von einer im Altersverlauf leicht steigenden, nicht signifikanten RD zu berichten. Keine Veränderungen liegen im GP und STh vor. Einzelne Differenzen zwischen den genannten Studien und unserer Arbeit kann sich aufgrund von verschiedenen Liganden und Messzeitpunkten oder durch ein methodisch bedingtes unterschiedliches Ausmaß der dopaminergen Degeneration ergeben. So wurde das 6-OHDA bspw. bei Skolnick et al. (1978) intraventrikulär appliziert, bei U'Prichard et al. (1980) und Cash et al. (1986) bilateral in den Locus coeruleus verabreicht, während in unsere Arbeit die Injektion ins MFB erfolgte. Studien postulierten unterschiedliche Auswirkungen der verschiedenen 6-OHDA-Tiermodelle. Während eine Injektion in das MFB zu einer ausgedehnten, raschen DA-Depletion (80-90%) führt und ein fortgeschrittenes PD-Stadium darstellt, bewirkt eine intraventrikuläre Applikation eine diffuse zerebrale Verbreitung des 6-OHDA mit einem variablen Untergang dopaminergener Neurone (Deumens et al., 2002;

Yuan et al., 2005). Die bilaterale Mikroinjektion von 6-OHDA in den Locus coeruleus sorgt hingegen für eine signifikante Depletion von mesencephalem und striatalem Norepinephrin, begleitet von einer geringfügigen Reduktion des striatalen DA-Gehalts (Pucilowski et al., 1986). Die bei Cremer et al. (2015) verwendeten $Pitx3^{ak}$ -Mäusen sind durch frühes Auftreten eines PD-ähnlichen Phänotyps charakterisiert. Nachweislich liegt bei PD-Patienten eine neuronale Degeneration in der Hauptsyntheseregion von Noradrenalin, dem Locus coeruleus, vor (Bertrand et al., 1997; Alachkar et al., 2012). Von hier ausgehend existieren adrenerge Verbindungen zum Hippocampus und zur Area tegmentalis ventralis, welche u.a. wiederkehrende Axone zum Cortex, AcB und GP aussenden (Calabresi et al., 2013). Denkbar wäre, dass eine erhöhte α_1 -RD in verschiedenen Hirnregionen eine kompensatorische Hochregulation widerspiegelt, die sich aus einer verminderten adrenergen Innervation ergibt und motorische bzw. kognitive Defizite mit sich zieht. Die bei uns festgestellte sinkende RD in der SNc könnte einen Sitz von α_1 -Rezeptoren auf untergehenden dopaminergen Enden bestätigen. Unsere Daten stützen die Hypothese, dass die Behandlung von noradrenergen Defiziten, ähnlich wie bei α_2 -Rezeptoren (siehe 4.7), aktuelle DA-fokussierte Therapieansätze ergänzen könnte, besonders im Hinblick auf die PD-assoziierte Depression (Richard et al., 2012).

4.6 α_2 -Rezeptor

Der α_2 -Rezeptor, welcher durch den Rezeptoragonisten [3 H]-UK 14,304 sichtbar gemacht wurde, ist in mehreren Hirnregionen (CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, SNc) von uns untersucht worden. Die Ergebnisse befinden sich im Anhang (siehe 6.4). Wir fanden eine mittlere RD homogen verteilt in den verschiedenen Regionen. Da bisher noch wenig Literatur über die Veränderung der α_2 -RD nach 6-OHDA-Läsion existiert und die Studienlage noch unzureichend ist, wurde in unserer Arbeit erstmalig die Auswirkungen auf den α_2 -Rezeptor in verschiedenen Regionen über einen längeren Zeitraum beschrieben. Waeber et al. (1991) markierten mittels [3 H]-Clonidin sechs Wochen nach 6-OHDA-Injektion den α_2 -Rezeptor in männlichen Wistar Ratten. Sie beschrieben neben einem signifikanten Anstieg der RD im frontalen Cortex (59%) und keine Veränderung im Hippocampus (Waeber et al., 1991). Alachkar et al. (2012) postulierten fünf Wochen nach 6-OHDA-Läsion männlicher Sprague-Dawley Ratten eine erhöhte α_2 -mRNA Expression im CPu (Alachkar et al., 2012). Frühere Studien mit Reserpin-behandelten Ratten zeigten ebenfalls eine Zunahme der α_2 -mRNA-Spiegel, vor allem in der Hirnrinde. Gleichzeitig kam es hier zu einer nachweisbaren Hochre-

gulation der α_2 -Rezeptoren (Ribas et al. 2001). Auch Hornykiewicz (1963), Fahn et al. (1971), Jenner et al. (1983) und Scatton et al. (1983) beschrieben einen Verlust von Noradrenalin in mehreren Vorderhirnregionen (Cortex, CPu, AcB und SN) (Hornykiewicz, 1963; Fahn et al., 1971; Jenner et al., 1983; Scatton et al., 1983). Cremer et al. (2015) hingegen, welche an Pitx3^{ak}-Mäusen die Auswirkungen einer dopaminergen Depletion in verschiedensten Regionen (M, S, CPu, CA1, DG, Tul, SN) untersuchten, konnten keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Regionen zwischen Kontroll- und Pitx3^{ak}-Tieren feststellen (Cremer et al., 2015). In unserer Studie waren die adrenerge α_2 -RD im CG (14%), M (17%) und CPu (15%) der 6-OHDA-läsionierten männlichen Wistar Ratten signifikant erhöht und in der SNc (37%) signifikant verringert. Auch im AcB (10%) ist von einer gestiegenen, nicht signifikanten RD auf der läsionierten Seite zu berichten. Es ergibt sich ein interessanter Befund, da nachweislich eine neuronale Degeneration im Locus coeruleus, der Hauptregion der Noradrenalinsynthese im Gehirn (Benarroch, 2009) bei PD-Patienten vorliegt (Bertrand et al., 1997; Alachkar et al., 2012). Somit kann eine erhöhte α_2 -RD in verschiedenen Hirnregionen eine kompensatorische Hochregulation widerspiegeln, die sich aus einer verminderten adrenergen Innervation ergibt. Die bei uns festgestellte sinkende RD in der SNc könnte einen Sitz von α_2 -Rezeptoren auf untergehenden dopaminergen Enden bestätigen. Unsere Daten stützen die Hypothese, dass die Behandlung von noradrenergen Defiziten, ähnlich wie bei α_1 -Rezeptoren (siehe 4.1.7), aktuelle DA-fokussierte Therapieansätze ergänzen könnte, besonders im Hinblick auf die PD-assoziierte kognitive Veränderungen (Richard et al., 2012).

4.7 5-HT_{2A}-Rezeptor

Der 5-HT_{2A}-Rezeptor, welcher durch den Rezeptorantagonisten [³H]-Ketanserin sichtbar gemacht wurde, ist in mehreren Hirnregionen (CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, SNc, STh, Cl) von uns untersucht worden. Wir fanden entsprechend der Literatur mittlere RD im Cortex, CPu und AcB und geringere Dichten im GP, Hippocampus, SNc und STh (du Bois et al., 2006; Kish et al., 2008; Li et. al, 2012; Cremer et al., 2015). Die höchsten RD war im Cl vorhanden (Leysen et al., 1982; Pazos et al., 1985). In mehreren Studien wurde bereits die Auswirkung einer dopaminergen Depletion auf die Dichte bzw. Expression der 5-HT_{2A}-Rezeptoren kontrovers analysiert. Radja et al. (1993) beschrieben mittels Rezeptorautoradiographie bei adulten Ratten nach neonataler Zerstörung des nigrostriatalen Systems eine Erhöhung der striatalen 5-HT_{2A}-Rezeptoren (60%) (Radja et al., 1993). Ebenso konnten Numan et al. (1995) und Zhang

et al. (2007) nach 6-OHDA-Läsion von einem steigendem 5-HT_{2A}-Rezeptor-mRNA-Spiegel im CPu berichten, nicht jedoch im STh (Numan et al., 1995; Zhang et al., 2007). Im Widerspruch zu diesen Ergebnissen postulierten Li et al. (2010) in einer an Sprague-Dawley Ratten durchgeführte Studie reduzierte 5-HT_{2A}-Rezeptor-Spiegel im CG (18,2%), S (17,7%) und CPu (14,5%) drei Wochen nach 6-OHDA-Läsion. Keine signifikanten Änderungen ergaben sich im M und AcB (Li et al., 2010). Eine weitaus stärkere Reduktion der RD im CPu (48%) beschrieben Cremer et al. (2015) an Pitx3^{ak}-Mäusen, bei welchen ebenfalls ein schwerer selektiver Verlust dopaminerger Zellen in der SNc vorliegt. M, S, CA1, DG und SN waren nicht signifikant verändert (Cremer et al., 2015). Mittels postmortaler Gewebeschnitte von PD-Patienten postulierten Maloteaux et al. (1988) eine sich nicht veränderte RD im CPu (Maloteaux et al., 1988), obwohl verringerte Serotoninspiegel und typische Serotonin-Metaboliten und -Transporter bei menschlichen PD-Patienten in unterschiedlichem Ausmaß signifikant vorlagen (Kish et al., 2008). Bei Fahn et al. (1971) lag ein 5-HT-Verlust im CPu, GP und SN vor (Fahn et al., 1971). D'Amato et al. (1987) und Scatton et al. (1983) zeigten dies zusätzlich für den CG und Hippocampus (D'Amato et al., 1987; Scatton et al., 1983). Entgegengesetzt stellte Huat et al. (2010) in ebenfalls humanen postmortalen Gewebeschnitten erhöhte [³H]-Ketanserin-Bindungsstellen im M und sich nicht veränderte RD im CPu und SN dar (Huat et al., 2010). Sitte et al. (2017) beschrieben eine stark schwankende, aber dennoch gesunkene RD im CI (17%) (Sitte et al., 2017). In unserer Arbeit zeigten sich signifikant abnehmende 5-HT_{2A}-RD im CPu (49%), AcB (41%), SNc (40%) und CI (7%). Ebenfalls ist von einer nicht signifikanten leicht sinkende RD im STh (10%) zu berichten. Unser Ergebnis einer striatalen Reduktion der 5-HT_{2A}-RD stimmt gut mit Studien von Li et al. (2010) und Cremer et al. (2015) überein. Eine Erklärung für die weiteren kontroversen Ergebnisse genannter Untersuchungen bleibt unklar, da bekannt ist, dass sich eine große Anzahl striataler 5-HT_{2A}-Rezeptoren an dopaminerger Endigungen, welche durch 6-OHDA-Injektion in das MFB zerstört wurden, befinden (Ennis et al., 1981; Fink & Göthert, 2007). Ursächlich könnte der Einsatz anderer Methoden, verschiedene Messzeitpunkte oder generell ein unterschiedliches Ausmaß der dopaminerger Degeneration sein. Neben Studien zum CPu wurden in unserer Arbeit erstmalig multiple Veränderungen der RD nach dopaminerger Deafferenzierung in unterschiedlichsten Regionen über einen längeren Zeitraum untersucht. Besonders die drastische Abnahme der RD im AcB und SNc kann auf einen präsynaptischen Sitz an dopaminerger Enden hindeuten. Zusätzlich wird im

SNC noch vermutet, dass 5-HT eine inhibitorische Wirkung besitzt (Sinton & Fallon, 1988; Arborelius et al., 1993). Bei der nun vorliegenden dopaminergen nigrostriatalen Deafferenzierung mittels 6-OHDA werden direkter bzw. indirekter bewegungsmodulierende Basalganglienschleifen (siehe 1.2) vermindert bzw. vermehrt aktiviert. Unter Annahme einer inhibitorischen Wirkung des 5-HT könnte eine wie in unserer Studie beobachtete verringerte 5-HT_{2A}-RD im SNC, auch eine im physiologischen Sinn kompensatorische Rückkopplung zu den D₁- bzw. D₂-Rezeptoren im CPu erklären. In unserer Arbeit als nahezu einzigartig untersucht, wurde das CI. Die RD im CI ist wie bei Sitte et al. (2017) leicht, im Gegenteil aber dazu mit Signifikanznachweis gesunken. Studien haben wechselseitige Verbindungen der telencephalischen Struktur mit Regionen, besonders kortikalen Regionen und limbischen Strukturen (Amaral & Cowan, 1980; Andersen, 1968; Edelman & Denaro, 2004) beschrieben. Von diesen ist bekannt, dass sie der kognitiven Funktion im Gehirn dienen und mit einer bei PD auftretenden Demenz und visuellen Halluzinationen assoziiert sind (Churchyard & Lees, 1997; Kalaitzakis et al., 2009). Ebenso lassen kortiko-claustro-kortikale Informationsverarbeitungsmechanismen inklusive Verbindungen ins limbische System vermuten, dass parallel zu den Basalganglien bestehende Schaltkreise wirksam sind, die ebenfalls zur Ätiologie motorischer, als auch nicht-motorischer Symptome des PD beitragen. Ebenfalls sei, als eine häufige Komorbidität von PD, die Depression anzubringen (Cummings und Masterman, 1999). Obwohl bisher wenig über den generellen Zustand des serotonergen Systems bei PD-Patienten bekannt ist, gibt es eine gut beschriebene Korrelation zwischen Beeinträchtigungen dieses Systems und dem Auftreten von Depressionen bei Nicht-PD-Patienten (Meltzer, 1990; Mann, 1999). Hinweise deuten auf eine PD-bezogene serotonerge Affektion hin. Bestätigend waren ebenfalls Untersuchungen von Kerenyi et al. (2003) mittels PET, bei welchen Serotonin-RD im CPu der PD-Patienten reduziert vorlagen. Die von uns durchgeführten Untersuchungen ergänzen somit die Beschreibung von PD-assoziierten 5-HT_{2A}-Rezeptorveränderungen in multiplen Regionen und bilden eine Brücke für aktuelle Ansätze zur Behandlung der Depression als Komorbidität von PD (Richard et al., 2012).

4.8 AMPA-Rezeptor

Der AMPA-Rezeptor, welcher durch den Rezeptoragonisten [³H]-AMPA sichtbar gemacht wurde, ist homogen in den untersuchten Hirnregionen (CG, M, S, CPu, AcB, GP, CA1, DG, Tul) verteilt. Die Ergebnisse befinden sich im Anhang (siehe 6.5). Entsprechend der Literatur wurden hohe RD im piriformen Cortex und im Hippo-

campus ermittelt werden. Eine moderate Expression wird im M, S, CPu und Riechkolben beschrieben (Bauer et al., 2005; Cremer et al., 2015). In mehreren Studien wurde bereits die Auswirkung einer 6-OHDA-Läsion auf die Dichte bzw. Expression der AMPA-Rezeptoren hauptsächlich im CPu analysiert. Zavitsanou et al. (1996) beschrieben eine Woche nach 6-OHDA-Läsion einen Abfall der RD im CPu (21%) und im AcB (17%), welcher nach vier Wochen immer noch bestand (Zavitsanou et al., 1996). Wüllner et al. (1994) postulierten eine sinkende RD im CPu (10%) eine Woche nach Intervention (Wüllner et al., 1994). Im Gegensatz hierzu konnten Tarazi et al. (2000) keinen Effekt einer Läsionierung erkennen (Tarazi et al., 2000). Ebenfalls wurde in postmortem-Studien an Gehirnen von PD-Patienten keine Veränderung bezüglich der AMPA-RD im CPu nachgewiesen (Ulas et al., 1994). Bisher ist in der Literatur wenig zu den von uns analysierten Regionen zu finden. Cremer et al. (2015) untersuchten an Pitx3^{ak}-Mäusen die Auswirkungen einer dopaminergen Depletion in verschiedensten Regionen (M, S, CPu, CA1, DG) mit dem Ergebnis, dass keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Regionen zwischen Kontroll- und Pitx3^{ak}-Tieren festgestellt wurden (Cremer et al., 2015). Porter et al. (1994) und Wüllner et al. (1993) postulierten keine Änderungen nach 6-OHDA-Läsion im CPu, GP und Cortex (Porter et al., 1994; Wüllner et al., 1993). Unsere Studien zeigten ebenso keine signifikanten Änderungen nach 6-OHDA-Läsion in genau diesen und in ebenfalls noch in anderen untersuchten Regionen (CG, AcB, GP) und bestätigen somit vergleichbare Literatur. Aufgefallen ist aber ein frühzeitiger geringer nicht signifikanter Abfall der RD im CPu und AcB kurz nach Läsion, welcher zu späterem Zeitpunkt nicht mehr nachweisbar ist. Möglicherweise könnte dies für eine geringe Anzahl an AMPA-Rezeptoren sprechen, welche auf untergehenden dopaminergen Endungen sitzen. Im Tul war allerdings eine Hochregulation der RD (durchschnittlich um 27%) über den kompletten Zeitraum auf der läsionierten Seite ohne nachweisbare Signifikanz auffällig. Die hier vorliegenden großen Schwankungen sind Folge einer schwierigen Abgrenzbarkeit der Region, sowie einer verringerten Tierzahl pro Gruppe. Eine mögliche Begründung für die Hochregulation könnte in elektrophysiologischen Studien gefunden werden. Hier moduliert DA präsynaptisch die Glutamatfreisetzung in olfaktorischen Axonen. Glutamat ist der primäre Neurotransmitter der olfaktorischen Rezeptorzellen, welcher AMPA- und NMDA-Rezeptoren aktiviert. Ein DA-Mangel könnte somit eine kompensatorische Erhöhung der AMPA-Rezeptoren fortlaufend im Tul hervorrufen (Gutiérrez-Mecinas et al., 2005; Doty, 2012). Über die pharmakologische

Modulation von Glutamatrezeptoren, welche möglicherweise Fähigkeiten zur Feinabstimmung der Neurotransmission innerhalb der Basalganglien besitzen, wird viel spekuliert. Es wird vermutet, dass die pharmakologische Targets an Glutamatrezeptoren positiv die veränderte Neurotransmission bei PD beeinflussen können (Johnson et al., 2009). Mehrere Tiermodell-Studien postulierten, dass eine veränderte Aktivität der Glutamatrezeptoren die primären motorischen Symptome von PD sowie auch die durch die DA-Ersatztherapie induzierten Nebenwirkungen lindern kann. Darüber hinaus wird gemutmaß, dass AMPA-Rezeptorliganden die Krankheitsprogression verlangsamen, indem sie eine fortschreitende dopaminerge Degeneration verzögern (Murray et al., 2003; O'Neill et al., 2004; O'Neill et al., 2005, Black, 2005). Im 6-OHDA-Modell wird eine Auswirkung der Läsion auf einzelne Rezeptoruntereinheiten im Sinne einer veränderten Phosphorylierung der AMPA-1-Untereinheiten und einer Umverteilung von Untereinheiten ohne Auswirkung auf die Gesamtzahl vermutet (Ba et al., 2006; Xue et al., 2017). Es zeigte sich, bei einer nicht veränderten Gesamtmenge des AMPA-1-Proteins, lediglich eine reduzierte Dichte an den Membranen. Über mögliche Veränderungen der Glutamat-Rezeptoruntereinheiten herrscht generell aber Uneinigkeit (Kobylecki et al., 2013; Lai et al., 2003; Gardoni & Di Luca, 2015). Angenommen, eine Umverteilung der Rezeptoruntereinheiten wäre Folge der Läsionierung, könnte eine kurzfristige Änderung der Affinität des Rezeptors zu seinem Liganden resultieren, somit eine verringerte Anzahl an zur Verfügung stehenden Bindungsstellen eine Erklärung für die anfänglich abfallende RD in unserer Studie sein.

4.9 Ausblick

Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurden umfassend die läsionsinduzierten Veränderungen von cholinergen, adrenergen, dopaminergen, GABAergen, serotonergen und glutamatergen Rezeptoren auf synaptischem Niveau im 6-OHDA-Hemiparkinson-Rattenmodell im Vergleich zu Wildtyp-Tieren untersucht. Seit langem ist bekannt, dass PD neben motorischen Defiziten bspw. auch kognitive, affektive, olfaktorische und autonome Störungen umfasst. Aufgrund der funktionellen Plastizität in ausgedehnten Regionen des Gehirns konnten Unterschiede, im Sinne von Auf- und Abwärtsbewegungen der RD, beschrieben werden, obwohl bei PD primär das dopaminerge System beeinträchtigt ist. Bemerkenswerterweise waren in unseren Untersuchungen die Veränderungen im dopaminergen RD moderat. Im Gegensatz dazu waren u.a. nikotinerge, serotinerge und adrenerge Systeme stärker betroffen. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um speziell die detaillierten zellulären

Mechanismen auf synaptischem Niveau aufzuklären, die mit den beschriebenen RD-Änderungen verbunden sind. Die von uns gewählte Injektion des 6-OHDA in das MFB stellt ein Tiermodell dar, das zu einem raschen und ausgedehnten Untergang dopaminerger Zellen (80-90%) führt und ein fortgeschrittenes, spätes PD-Stadium darstellt. Interessant wäre es unsere breitaufgestellten in-vitro Ergebnisse mit in-vivo Untersuchungen z.B. am Kleintier-PET-CT zu vergleichen. Da das 6-OHDA-Modell pharmakologisch einen Hemiparkinsonismus hervorruft, sollten neue Studien, die Abhängigkeit des Musterns und der Intensität der Neurotransmitterrezeptoränderungen vom Alter der Tiere bei der 6-OHDA-Injektion, der Dosierung und dem Zeitpunkt der Untersuchung nach der Applikation beachten. Nur so entsteht eine vergleichbare Situation um RD-Veränderungen in multiplen Regionen mit verschiedenen Liganden beurteilen und wichtige Merkmale im Vergleich zur menschlichen PD richtig einordnen zu können. Einige unserer Ergebnisse stimmen mit den Befunden im Gehirn von PD-Patienten überein (siehe 4.1 bis 4.9).

Schlussendlich haben wir hier neuen Daten für ein breiteres neurobiologisches Verständnis von PD am 6-OHDA-Rattenmodell, unabhängig von Differentialdiagnose, Komorbidität, genetischen und prodromalen PD bei humanen in-vivo Studien, dargestellt. Eine verhaltens- und kontextunabhängige Interpretation konnte geschaffen werden und ermöglicht uns Rückschlüsse auf komplexe neurodegenerative Prozesse, die Beeinträchtigung kognitiver Systeme und die Beziehung struktureller bzw. funktioneller Verbindungen. Gezeigt wurde, dass der Einfluss von nicht-dopaminergen Systemen in der molekularen Pathologie von PD unterstrichen wird. Diese Bemühungen können zu einer besseren Entwicklung therapeutischer Strategien verhelfen in dem ein stärkerer Fokus auf Optimierung der bei uns angesprochenen symptomatischen, antidyskinetischen, neuroprotektiven und neuroregenerativen Therapien gelegt wird.

5 Literaturverzeichnis

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60: 387-392.
- Alachkar A, Brotchie JM, Jones OT (2012) Changes in the mRNA levels of α 2A and α 2C adrenergic receptors in rat models of parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *J Mol Neurosci* 46: 145–152.
- Albuquerque EX, Pereira EFR, Alkondon M, Rogers S (2009). Mammalian Nicotinic Acetylcholine Receptors: From Structure to Function *Physiol Rev* 89: 73–120.
- Alici K, Gloveli T, Schmitz D, Heinemann U (1997). Effects of glutamate receptor agonists and antagonists on Ca²⁺ uptake in rat hippocampal slices lesioned by glucose deprivation or by kainate. *Neuroscience* 77: 97-109.
- al-Tikriti MS, Roth RH, Kessler RM, Innis RB (1992). Autoradiographic localization of dopamine D1 and D2 receptors in rat cerebral cortex following unilateral neurotoxic lesions. *Brain Res* 575: 39-46.
- Amaral DG, Cowan WM (1980). Subcortical afferents to the hippocampal formation in the monkey *J. Comp. Neurol.*, 189: 573-591.
- Aminoff MJ, Wilcox CS (1971). Assessment of autonomic function in patients with a Parkinsonian syndrome. *Br Med J* 4: 80–84.
- Andersen DL (1968). Some striatal connections to the claustrum *Exp. Neurol.*, 20: 261-267.
- Antipova VA, Holzmann C, Schmitt O, Wree A, Hawlitschka A. (2017). Botulinum Neurotoxin A Injected Ipsilaterally or Contralaterally into the Striatum in the Rat 6-OHDA Model of Unilateral Parkinson's Disease Differently Affects Behavior. *Front Behav Neurosci.* 11: 119.
- Araki T, Tanji H, Kato H, Itoyama Y (1998). Sequential changes of dopaminergic receptors in the rat brain after 6-hydroxydopamine lesions of the medial forebrain bundle. *J Neurol Sci* 160:121–127.
- Araki T, Tanji H, Fujihara K, Kato H, Imai Y, Mizugaki M, Itoyama Y (2000). Sequential changes of cholinergic and dopaminergic receptors in brains after 6-hydroxydopamine lesions of the medial forebrain bundle in rats. *J Neural Transm* 107: 873–884.
- Arborelius L, Chergui K, Murase S, Nomikos GG, Hook BB, Chouvet G (1993). The 5-HT_{1A} receptor selective ligands, (R)-8-OH-DPAT and (S)-UH-301, differentially affect the activity of midbrain dopamine neurons. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 347: 353–362.
- Ariano MA, Stromski CJ, Smyk-Randall EM, Sibley DR (1992). D2 dopamine receptor localization on striatonigral neurons. *Neurosci Lett* 144: 215–220.
- Aron AR, Poldrack RA, Wise SP. (2009). Cognition: Basal ganglia role. In M. D. Binder, N. Hirokawa & U. Windhorst (Eds.), *Encyclopedia of neuroscience* (1069–1077). Berlin: Springer.
- Aubert I, Araujo DM, Cécyre D, Robitaille Y, Gauthier S, Quirion R (1992). Comparative alterations of nicotinic and muscarinic binding sites in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurochem* 58: 529–541.
- Ba M, Kong M, Yang H, Ma G, Lu G, Chen S, Liu Z (2006). Changes in subcellular distribution and phosphorylation of GluR1 in lesioned striatum of 6-hydroxydopamine-lesioned and L-dopa-treated rats. *Neurochemical research* 31: 1337–1347.
- Baddick CG, Marks MJ (2011). An Autoradiographic Survey of Mouse Brain Nicotinic Acetylcholine Receptors Defined by Null Mutants. *Biochem Pharmacol* 82: 828-841.
- Bauer A, Zilles K, Matusch A, Holzmann C, Riess O, Von Hörsten S (2005). Regional and subtype selective changes of neurotransmitter receptor density in a rat transgenic for the Huntington's disease mutation. *J Neurochem* 94: 639–650.

- Bhattacharjee AK, Lang L, Jacobson O, Shinkre B, Ma Y, Niu G, Trenkle WC, Jacobson KA, Chen X, Kiesewetter DO (2011). Striatal adenosine A2A receptor mediated PET Imaging in 6-hydroxydopamine lesioned rats using [18F]-MRS542 Nucl Med Biol. 38: 897–906.
- Benarroch EE (2009). The locus ceruleus norepinephrine system: functional organization and potential clinical significance. *Neurology*, 73: 1699-1704
- Bennett MC, Bishop JF, Leng Y, Chock PB, Chase TN, Mouradian MM (1999). Degradation of alpha-synuclein by proteasome. *J Biol Chem* 274: 33855-8.
- Bernard V, Somogyi P, Bolam JP (1997). Cellular, subcellular, and subsynaptic distribution of AMPA-type glutamate receptor subunits in the neostriatum of the rat. *J Neurosci* 17: 819-33.
- Bertrand E, Lechowicz W, Szpak GM, Dymecki J (1997). Qualitative and quantitative analysis of locus coeruleus neurons in Parkinson's disease. *Folia Neuropathol*, 35: 80-86
- Black MD (2005). Therapeutic potential of positive AMPA modulators and their relationship to AMPA receptor subunits. A review of preclinical data. *Psychopharmacology (Berl)* 179: 154–163.
- Blanco-Lezcano L, Rocha-Arrieta LL, Martínez-Martí L, Alvarez-González L, Pavón-Fuentes N, Macías-González R, Serrano-Sánchez T, Rosillo-Martí JC, Coro-Grave de Peralta Y, Bauza-Calderín Y, Briones M. (2004). Lesions in the pars compacta substantiae nigra and the subthalamic nucleus modify the density of muscarinic receptors in different nuclei of the basal ganglia. *Rev Neurol*. 38: 128-32.
- Bloem BR, de Vries NM, Ebersbach G (2015). Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 30: 1504–1520.
- Bloom FE, Algeria S, Groppetti A, Revuelta A, Costa E (1969). Lesions of central norepinephrine terminals with 6-OH-dopamine: Biochemistry and fine structure. *Science* 166: 1284–1286.
- Blue ME, Yagaloff KA, Mamounas LA, Hartig PR, Molliver ME (1988). Correspondence between 5-HT₂ receptors and serotonergic axons in rat neocortex. *Brain Res* 453: 315–328.
- Brock JW, Farooqui S, Ross K, Prasad C (1992). Localization of dopamine D2 receptor protein in rat brain using polyclonal antibody. *Brain Res* 578: 244–250.
- Buckley N, Bonner TI, Brann MR (1988). Localization of a family of muscarinic receptor mRNAs in rat brain. *J Neurosci* 8: 4646-4652.
- Burghaus L, Schütz U, Krempel U, Lindstrom J, Schröder H. (2003). Loss of nicotinic acetylcholine receptor subunits alpha4 and alpha7 in the cerebral cortex of Parkinson patients. *Parkinsonism Relat Disord* 9: 243-6
- Calabresi P, Castrioto A, Di Filippo M, Picconi B. (2013). New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopaminergic system in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 12: 811-21.
- Calon F, Dridi M, Hornykiewicz O, Bédard PJ, Rajput AH, Di Paolo T (2004). Increased adenosine A2A receptors in the brain of Parkinson's disease patients with dyskinesias. *Brain*. 127: 1075-84.
- Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 180: 1200.
- Cash R, Ruberg M, Raisman R, Agid Y. (1984). Adrenergic receptors in Parkinson's disease. *Brain Res* 322: 269–275.
- Cash R, Raisman R, Lanfumey L, Ploska A, Agid Y (1986). Cellular localization of adrenergic receptors in rat and human brain. *Brain Res* 370: 127–135.

- Chadha A, Dawson LG, Jenner PG, Duty S (2000). Effect of unilateral 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway on GABAA receptor subunit gene expression in the rodent basal ganglia and thalamus. *Neuroscience* 95: 119-126.
- Charcot JM, Goetz CG (1987). *Charcot, the clinician: The Tuesday lessons*. New York: Raven Press
- Cieślak M, Komoszyński M, Wojtczak A (2008). Adenosine A_{2A} receptors in Parkinson's disease treatment. *Purinergic Signal*. 4: 305–312.
- Clarke PB, Pert A (1985). Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons. *Brain Res* 348: 355–358.
- Costa G, Abin-Carriquiry JA, Dajas F (2001). Nicotine prevents striatal dopamine loss produced by 6-hydroxydopamine lesion in the substantia nigra *Brain Res* 888: 336-342
- Churchyard A, Lees AJ (1997). The relationship between dementia and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease *Neurology*, 49: 1570-1576
- Creese I, Burt DR, Snyder SH (1977). Dopamine receptor binding enhancement accompanies lesion-induced behavioral supersensitivity. *Science* 197: 596–598.
- Cremer JN, Amunts K, Graw J, Piel M, Rösch F, Zilles K (2015). Neurotransmitter receptor density changes in *Pitx3* mice--a model relevant to Parkinson's disease. *Neuroscience*. 285:11-23.
- Cummings JL, Masterman DL (1999). Depression in patients with Parkinson's disease *Int J Geriatr Psychiatry* 14: 711-718.
- Cunha RA, Johansson B, van der Ploeg I, Sebastião AM, Ribeiro JA, Fredholm BB (1994). Evidence for functionally important adenosine A_{2a} receptors in the rat hippocampus. *Brain Res*. 649(1-2):208-16.
- Cutson TM, Laub KC, Schenkman M (1995). Pharmacological and nonpharmacological interventions in the treatment of Parkinson's disease. *Phys Ther* 75: 363–373.
- D'Amato RJ, Zweig RM, Whitehouse PJ, Wenk GL, Singer HS, Mayeux R, Price DL, Snyder SH (1987). Aminergic systems in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 22: 229-36.
- DeBoer P, Abercrombie ED, Heeringa M, Westerink BHC (1993). differential effect of systemic administration of bromocriptine and L-DOPA on the release of acetylcholine from striatum of intact and 6-OHDA-treated rats. *Brain Res* 608:198–203.
- de Jong PJ, Lakke JP, Teelken AW (1984). CSF GABA levels in Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 40: 427-430.
- Delong MR (2009). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*. 13: 281–285.
- de Rijk M C, Tzourio C, Breteler M M, Dartigues J F, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran J M, Alperovitch A, Rocca WA (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 10-15.
- Deumens R, Blokland A, Prickaerts J (2002). Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp Neurol*. 175(2):303-17.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Idiopathischen Parkinson-Syndrom. Entnommen aus: <http://www.awmf.org>
- Dooneief G, Mirabello E, Bell K, Marder K, Stern Y, Mayeux R (1992). An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 49: 305-7.
- Doty RL (2012). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*. 46: 527-552

- du Bois TM, Deng C, Bell W, Huang XF (2006). Fatty acids differentially affect serotonin receptor and transporter binding in the rat brain. *Neuroscience* 139: 1397–1403.
- Edelstein LR, Denaro FJ (2004). The claustrum: a historical review of its anatomy, physiology, cytochemistry and functional significance *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, 50: 675-702.
- Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA (2002). Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J clin epidemiol*; 55: 25-31.
- Engelman HS, MacDermott AB (2004). Presynaptic ionotropic receptors and control of transmitter release. *Nature Reviews Neuroscience* 5: 135-145.
- Ennis C, Kemp JD, Cox B (1981). Characterisation of inhibitory 5-Hydroxytryptamine receptors that modulate dopamine release in the striatum. *J Neurochem* 36: 1515–1520.
- Errami M, Nieoullon A (1988). a- [3H]Amino- 3-Hydroxy- 5 -Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Binding to Rat Striatal Membranes: Effects of Selective Brain Lesions. *Journal of neurochemistry* 51: 579-586.
- Fahn S, Libsch LR, Cutler RW (1971). Monoamines in the human neostriatum: topographic distribution in normals and in Parkinson's disease and their role in akinesia, rigidity, chorea, and tremor. *J Neurol Sci.* 14: 427-55.
- Farrant M, Nusser Z (2005). Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA_A receptors. *Nat Rev Neurosci* 6: 215–229.
- Ferré S, Quiroz C, Woods AS, Cunha R, Popoli P, Ciruela F, Lluís C, Franco R, Azdad K, Schiffmann SN (2008). An update on adenosine A2A-dopamine D2 receptor interactions. Implications for the function of G protein-coupled receptors. *Curr Pharm Des* 14.
- Ferrer I (2011). Neuropathology and neurochemistry of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 1:708404.
- Fink RP, Heimer L (1967). Two methods for selective silver impregnation of degenerating axons and their synaptic endings in the central nervous system. *Brain Res* 4: 369-374.
- Fink KB, Göthert M (2007). 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. *Pharmacol Rev* 59: 360–417.
- Fornaretto MG, Caccia C, Caron MG, Fariello RG (1993). Dopamine receptors status after unilateral nigral 6-OHDA lesion hybridization study in the rat brain. 19: 147–162.
- Fredholm, BB; Ijzerman AP, Jacobsen KA, Klotz KN, Linden J (2001). International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol. Rev* 53, 527-552.
- Fujiyama F, Fritschy JM, Stephenson FA, Bolam JP (2000). Synaptic Localization of GABA_A Receptor Subunits in the Striatum of the Rat. *The Journal of comparative Neurology* 416: 158–172.
- Gardoni F, Di Luca M (2015). Targeting glutamatergic synapses in Parkinson's disease. *Current Opinion in Pharmacology* 20:24–28.
- Gerlach M, Gsell W, Kornhuber J, Jellinger K, Krieger V, Pantucek F, Vock R, Riederer P. (1996). A post mortem study on neurochemical markers of dopaminergic, GABA-ergic and glutamatergic neurons in basal ganglia-thalamocortical circuits in Parkinson syndrome. *Brain Res*: 142-152.
- Gnanalingham KK, Robertson RG (1993). Chronic continuous and intermittent L-3,4-dihydroxyphenylalanine treatments differentially affect basal ganglia function in 6-hydroxydopamine lesioned rats—An autoradiographic study using [3H]funitrazepam. *Neuroscience* 57: 673–681.
- Goedert M, Spillantini MG, Tredici KD, Braak H (2013). 100 years of Lewy pathology. *Nature Rev Neurosci* 9: 13–24.

- Goetz CG, Lutge W, Tanner CM (1986). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology* 36: 73-75.
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C (2005). Evidence-based medical review update: Pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 20: 523–539.
- Gotti C, Clementi F, Fornari A, Gaimarri A, Guiducci S, Manfredi I, Moretti M, Pedrazzi P, Pucci L, Zoli M (2009). Structural and functional diversity of native brain neuronal nicotinic receptors. *Biochem Pharmacol* 78: 703-11.
- Graham WC, Crossman AR, Woodruff GN (1990). Autoradiographic studies in animal models of hemiparkinsonism reveal dopamine D2 but not D1 receptor supersensitivity. I. 6-Hydroxydopamine lesions of ascending mesencephalic dopaminergic pathways in the rat. *Brain Res* 514:93–102.
- Griffiths PD, Perry RH, Crossman AR (1994). A detailed anatomical analysis of neurotransmitter receptors in the putamen and caudate in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 169: 68–72.
- Gutiérrez-Mecinas M, Crespo C, Blasco-Ibáñez JM, Gracia-Llanes FJ, Marqués-Marí AI, Náchter J, Varea E, Martínez-Guijarro FJ (2005). Distribution of D2 dopamine receptor in the olfactory glomeruli of the rat olfactory bulb. *Eur J Neurosci.* 22: 1357-67.
- Han B, Jin HJ, Song MY, Wang T, Zhao H. (2014). A potential target for the treatment of Parkinson's disease: effect of lateral habenula lesions. *Parkinsonism Relat Disord.* 20:1191-5.
- Hara M, Fukui R, Hieda E, Kuroiwa M, Bateup HS, Kano T, Greengard P, Nishi A (2010) Role of adrenoceptors in the regulation of dopamine/DARPP-32 signaling in neostriatal neurons. *J Neurochem* 113: 1046–1059.
- Hardy J, Lewis P, Revesz T, Lees A, Paisan-Ruiz C (2009). The genetics of Parkinson's syndromes: A critical review. *Curr Opin Genet* 19: 254–265.
- Havekes R, Abel T, Van der Zee EA (2011). The cholinergic system and neostriatal memory functions. *Behav Brain Res* 221: 412–423.
- Hersch SM, Levey AL (1995). Diverse pre- and postsynaptic expression of m1-m4 muscarinic receptor proteins in neurons and afferents in the rat neostriatum. *Life Sci* 56: 931–938.
- Hettinger BD, Lee A, Linden J, Rosin DL (2001). Ultrastructural localization of adenosine A2A receptors suggests multiple cellular sites for modulation of GABAergic neurons in rat striatum. *J Comp Neurol* 431: 331-46.
- Holmberg Scheinin M, Kurose H, Miettinen R (1999). Adrenergic (2C)-receptors reside in rat striatal GABAergic projection neurons: Comparison of radioligand binding and immunohistochemistry. *Neuroscience* 93: 1323–1333.
- Hornykiewicz O (1963). Die topische Lokalisation und das Verhalten von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) in the Substantia nigra des normalen und Parkinsonkranken Menschen. *Wien Klin Wochenschr* 75: 309–312.
- Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C (2006a). Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: Late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 13: 1186–1202.
- Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C (2006b). Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: Early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 13: 1170–1185.

- Huot P, Johnston TH, Darr T, Hazrati LN, Visanji NP, Pires D, Brochie JM, Fox SH (2010). Increased 5-HT_{2A} receptors in the temporal cortex of parkinsonian patients with visual hallucinations *Mov. Disord*, 25: 1399-140.
- Ichise M, Kim YJ, Ballinger JR, Vines D, Erami SS, Tanaka F, Lang AE (1999). SPECT imaging of pre- and postsynaptic dopaminergic alterations in L-dopa-untreated PD. *Neurology* 52: 1206–1214 .
- Ikedo K, Kurokawa M, Aoyama S, Kuwana Y (2002). Neuroprotection by adenosine A_{2A} receptor blockade in experimental models of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 80: 262-70.
- Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Huber S, Koller W, Olanow C, Shoulson I (1990). Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 40: 1529–34.
- Jenner P, Sheehy M, Marsden CD (1983) Noradrenaline and 5-Hydroxytryptamine modulation of brain dopamine function: implications for the treatment of parkinson's disease. *Br J clin Pharmacol* 15: 277-289.
- Jenner P (2003). Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 53: 26-36
- Jenner P (2014). An overview of adenosine A_{2A} receptor antagonists in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 119: 71-86.
- Johnson KA, Conn PJ, Niswender CM (2009). Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 6:475-91.
- Jones IW, Bolam JP, Wonnacott S (2001). Presynaptic Localisation of the Nicotinic Acetylcholine Receptor beta2 Subunit Immunoreactivity in Rat Nigrostriatal Dopaminergic Neurones. *J Comp Neurol* 439: 235–247.
- Joyce JN (1991). Differential response of striatal dopamine and muscarinic cholinergic receptor subtypes to the loss of dopamine. *Exp Neurol* 113:261–276
- Kaelin-Lang A, Liniger P, Probst A, Lauterburg T, Burgunder JM (2000). Adenosine A_{2A} receptors gene expression in normal striatum and after 6-OH-dopamine lesion. *J Neural Transm* 107:851-859.
- Kalaitzakis ME, Christian LM, Moran LB, Graeber MB, Pearce RK, Gentleman SM (2009), Dementia and visual hallucinations associated with limbic pathology in Parkinson's disease *Parkinsonism Relat. Disord.*, 15: 196-204.
- Kas, M. Bottlaender, J.D. Gallezot, M. Vidailhet, G. Villafane, M.C. Gregoire, C. Coulon, H. Valette, F. Dolle, M.-J. Ribeiro, P. Hantraye, P (2009). Remy Decrease of nicotinic receptors in the nigrostriatal system in Parkinson's disease *J Cereb Blood Flow Metab*, 29: 1601-1608.
- Kawamata J, Suzuki S, Shimohama S (2011) Enhancement of nicotinic receptors alleviates cytotoxicity in neurological disease models. *Ther Adv Chronic Dis* 2:197–208
- Kerenyi L, Ricaurte GA, Schretlen DJ, McCann U, Varga J, Mathews WB, Ravert HT, Dannals RF, Hilton J, Wong DF, Szabo Z (2003). Positron emission tomography of striatal serotonin transporters in Parkinson disease *Arch Neurol*, 60: 1223-1229.
- Kish SJ, Tong J, Hornykiewicz O, Rajput A, Chang LJ, Guttman M, Furukawa Y (2008). Preferential loss of serotonin markers in caudate versus putamen in Parkinson's disease. *Brain* 131:120–131.
- Kobylecki C, Crossman AR, Ravenscroft P (2013). Alternative splicing of AMPA receptor subunits in the 6-OHDA-lesioned rat model of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Experimental neurology* 247: 476–484.
- Koller W, Lang A, Vetere-Overfield B, Findley L, Cleeves L, Factor S, Singer C, Weiner W (1989). Psychogenic tremors. *Neurology* 39: 1094-9.

- Kulak JM, McIntosh JM, Quik M (2002). Loss of nicotinic receptors in monkey striatum after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine treatment is due to a decline in alpha-conotoxin MII sites. *Mol Pharmacol* 61: 230–238.
- Lai SK, Tse YC, Yang MS, Wong CKC, Chan YS, Yung KKL (2003). Gene expression of glutamate receptors GluR1 and NR1 is differentially modulated in striatal neurons in rats after 6-hydroxydopamine lesion. *Neurochemistry international* 43: 639–653.
- Lange K, Wells F, Jenner P, Marsden C (1993). Altered muscarinic and nicotinic receptor densities in cortical and subcortical brain regions in Parkinson's disease. *J Neurochem* 60: 197–203.
- Langston JW (2006). The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 59: 591–596.
- Lewy FH (1912). Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie. *Lewandowsky's Handbuch der Neurologie*, 3. Band: Spez. Neurologie II. Springer, Berlin, 920–933.
- Leysen JE, Niemegeers CJE, Van Nueten JM, Laduron PM (1982). [3H]Ketanserin (R41 468), a selective 3H-ligand for serotonin₂ receptor binding sites. Binding properties, brain distribution, and functional role. *Mol. Pharmacol* 21: 301–314.
- Li Y, Huang XF, Deng C, Meyer B, Wu A, Yu Y, Ying W, Yang GY, Yenari MA, Wang Q (2010). Alterations in 5-HT_{2A} receptor binding in various brain regions among 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonian rats. *Synapse*. 64: 224–30.
- Maloteaux JM, Laterre EC, Laduron PM, Javoy-Agid F, Agid Y (1988). Decrease of serotonin-S₂ receptors in temporal cortex of patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 3: 255–262.
- Mann JJ (1999). Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behaviour. *Neuropsychopharmacology*, 21: 99–105.
- Marsden (1992). Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 672–681.
- Martinez-Mir MI, Probst A, Palacios JM (1991). Adenosine A_{2A} receptors: selective localization in the human basal ganglia and alterations with disease. *Neuroscience* 42: 697–706.
- Maurice N, Mercer J, Chan CS, Hernandez-Lopez S, Held J, Tkatch T, Surmeier DJ (2004). D₂ dopamine receptor-mediated modulation of voltage-dependent Na⁺ channels reduces autonomous activity in striatal cholinergic interneurons. *J Neurosci* 24: 10289–10301.
- McOmish C, Pavey G, McLean C, Horne M, Dean B, Scarr E (2017). Muscarinic receptor binding changes in postmortem Parkinson's disease. *J Neural Transm* 124: 227–236.
- Mehlan J, Brosig H, Schmitt O, Mix E, Wree A, Hawlitschka A (2016). Intrastriatal injection of botulinum neurotoxin-A is not cytotoxic in rat brain - A histological and stereological analysis. *Brain Res.* 1630: 18–24.
- Meltzer HY (1990). Role of serotonin in depression *Ann N Y Acad Sci*, 600: 486–499.
- Meyer PM, Strecker K, Kendziorra K, Becker G, Hesse S, Woelpl D, Hensel A, Patt M, Sorger D, Wegner F, Lobsien D, Barthel H, Brust P, Gertz HJ, Sabri O, Schwarz J (2009). Reduced alpha₄beta₂*-nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease *Arch Gen Psychiatry*, 66: 866–877.
- Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A (2003). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurological Science* 24: 32–34.
- Molina-Holgado E, Dewar KM, Grondin L, van Gelder NM, Reader TA (1993). Amino acid levels and gamma-aminobutyric acid, receptors in rat neostriatum, cortex, and thalamus after neonatal 6-hydroxydopamine lesion. *Journal of Neurochemistry* 60: 936–945.
- Monaghan DT, Yao DC, Carl W (1984). Distribution of [3H]AMPA binding sites in rat brain as determined by quantitative autoradiography. *Brain Research* 324: 160–164.

- Morelli M, Fenu S, Pinna A, Di Chiara G (1994). Adenosine A2 receptors interact negatively with dopamine D1 and D2 receptors in unilaterally 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *European Journal of Pharmacology* 251: 21–25.
- Moresco RM, Todde S, Belloli S, Simonelli P, Panzacchi A, Rigamonti M, Galli-Kienle M, Fazio F (2005). In-vivo imaging of adenosine A2A receptors in rat and primate brain using [11C]SCH442416. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32: 405-13.
- Morrow AL, Battaglia G, Norman AB, Creese I (1985). Identification of subtypes of [3H]prazosin-labelled alpha 1 receptor binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol* 109: 285–287.
- Morrow AL, Creese I (1986). Characterization of alpha 1-adrenergic receptor subtypes in rat brain: a reevaluation of [3H]WB4104 and [3H]prazosin binding. *Molecular Pharmacology* 29: 321-330.
- Murray TK, Whalley K, Robinson CS, Ward MA, Hicks CA, Lodge D, Vandergriff JL, Baumbarger P, Siuda E, Gates M, Ogden AM, Skolnick P, Zimmerman DM, Nisenbaum ES, Bleakman D, O'Neill MJ (2003). LY503430, a novel alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor potentiator with functional neuroprotective and neurotrophic effects in rodent models of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 306: 752–762.
- Nicoletti A, Pugliese P, Nicoletti G, Arabia G, Annesi G, Mari M De, Lamberti P, Grasso L, Marconi R, Epifanio A, Morgante L, Cozzolino A, Barone P, Torchia G, Quattrone A, Zappia M (2010). Voluntary habits and clinical subtypes of Parkinson's disease: the FRAGAMP case-control study. *Mov Disord* 25: 2387–2394
- Noyce NJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A (2012). Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease *Ann Neurol* 72: 893-901.
- Numan S, Lundgren KH, Wright DE, Herman JP, Seroogy KB (1995). Increased expression of 5HT2 receptor mRNA in rat striatum following 6-OHDA lesions of the adult nigrostriatal pathway *Brain Res. Mol. Brain Res* 29: 391-396.
- Obeso JA, Marin C, Rodríguez-Oroz C, Blesa J, Benitez-Temiño B, Mena-Segovia J, Rodríguez M, Olanow CW (2008a). The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol* 64: 30-46.
- Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, Rodríguez M (2008b). Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23: 548-55.
- Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodríguez M, Hirsch C, Farrer M, Schapira AHV, Halliday G (2010). Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med* 16: 653–661.
- Oishi N, Hashikawa K, Yoshida H, Ishizu K, Ueda M, Kawashima H, Saji H, Fukuyama H (2007). Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease with (123)I-5IA SPECT *J Neurol Sci* 256: 52-60.
- Okihide H (2010) The habenula: from stress evasion to value-based decision-making. *Nat Rev Neurosci.* 11: 503–513.
- Olanow CW, Tatton WG (1999). Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 22: 123-44.
- O'Neill MJ, Murray TK, Whalley K, Ward MA, Hicks CA, Woodhouse S, Osborne DJ, Skolnick P (2004). Neurotrophic actions of the novel AMPA receptor potentiator, LY404187, in rodent models of Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol.* 486: 163–174.

- O'Neill MJ, Murray TK, Clay MP, Lindstrom T, Yang CR, Nisenbaum ES (2005). LY503430: pharmacology, pharmacokinetics, and effects in rodent models of Parkinson's disease. *CNS Drug Rev.* 11: 77–96.
- Ongini E, Fredholm BB (1996). Pharmacology of adenosine A2A receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 17: 364-72.
- Onténiente B, Simon H, Taghzouti K, Geffard M, Le Moal M, Calas A (1987). Dopamine-GABA interactions in the nucleus accumbens and lateral septum of the rat. *Brain Res.* 22:391-6.
- O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ (2008). Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* 23: 101–106.
- Ottersen OP, Landsend AS (1997). Organization of glutamate receptors at the synapse. *European Journal of Neuroscience* 9: 2219-2224.
- Pan, H. S., J. B. Penney, and A. B. Young (1985). g-Aminobutyric acid and benzodiazepine receptor changes induced by unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the medial forebrain bundle. *J. Neurochem.* 45: 1396–1404.
- Pang X, Liu L, Ngolab J, Zhao-Shea R, McIntosh JM, Gardner PD, Tapper AR. (2016). Habenula cholinergic neurons regulate anxiety during nicotine withdrawal via nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology.* 107: 294-304.
- Pazos A, Cortés R, Palacios JM (1985). Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. II. Serotonin-2 receptors. *Brain Res.* 346:231-49
- Pazos A, Probst A, Palacios JM (1987). Serotonin receptors in the human brain – IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience* 21: 123-39.
- Perez XA, Bordia T, McIntosh JM, Quik M (2010). $\alpha 6\beta 2^*$ and $\alpha 4\beta 2^*$ nicotinic receptors both regulate dopamine signaling with increased nigrostriatal damage: relevance to Parkinson's disease. *Mol Pharmacol* 78: 971–980.
- Perry DC, Xiao Y, Nguyen HN, Musachio JL, Dávila-García MI, Kellar KJ (2002). Measuring nicotinic receptors with characteristics of $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 2$ and $\alpha 3\beta 4$ subtypes in rat tissues by autoradiography. *J Neurochem* 82: 468–481,
- Piggott MA, Owens J, O'Brien J, Colloby S, Fenwick J, Wyper D, Jaros E, Johnson M, Perry RH, Perry EK (2003). Muscarinic receptors in basal ganglia in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *J Chem Neuroanat* 25: 161–173.
- Pinna A (2014). Adenosine A2A receptor antagonists in Parkinson's disease: progress in clinical trials from the newly approved istradefylline to drugs in early development and those already discontinued. *CNS Drugs.* 28: 455-74.
- Pisani A, Bernardi G, Ding J, Surmeier DJ (2007). Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. *Trends Neurosci,* 30: 545-553.
- Poewe WH (1993). Die Neuropsychologie der Parkinson-Krankheit. Stern G, Madeja UD, Poewe WH (eds). *Trends in Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson.* De Gruyten, Berlin: 43–49.
- Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C (1993). Pathology and biology of the Lewy body. *J Neuropathol Exp Neurol* 52: 183-191.
- Porter RH, Greene JG, Higgins DS Jr, Greenamyre JT (1994). Polysynaptic regulation of glutamate receptors and mitochondrial enzyme activities in the basal ganglia of rats with unilateral dopamine depletion. *J Neurosci* 11: 7192-9.
- Posadas I, López-Hernández B, Ceña V (2013). Nicotinic Receptors in Neurodegeneration. *Curr Neuropharmacol* 11: 298–314.
- Pradhan AAA, Cumming P, Clarke PBS (2002). [125I]Epibatidine-labelled nicotinic receptors in the extended striatum and cerebral cortex: lack of association with serotonergic afferents. *Brain Res* 954: 227–236.

- Przedborski S, Levivier M, Jiang H, Ferreira M, Jackson-Lewis V, Donaldson D, Togasaki DM (1995). Dose-dependent lesions of the dopaminergic nigrostriatal pathway induced by intrastratial injection of 6-hydroxydopamine. *Neuroscience* 67: 631–647.
- Pucilowski O, Kozak W, Valzelli L (1986). Effect of 6-OHDA injected into the locus coeruleus on apomorphine-induced aggression. *Pharmacol Biochem Behav.* 24: 773-5.
- Quik M, Parameswaran N, McCallum SE, Bordia T, Bao S, McCormack A, A. Kim, R.F. Tyndale, J.W. Langston, D.A. Di Monte (2006). Chronic oral nicotine treatment protects against striatal degeneration in MPTP-treated primates *J Neurochem*, 98: 1866-1875.
- Radja F, Descarries L, Dewar KM, Reader Serotonin TA (1993). 5-HT1 and 5-HT2 receptors in adult rat brain after neonatal destruction of nigrostriatal dopamine neurons: a quantitative autoradiographic study. *Brain Res.*, 606: 273-285.
- Raiteri M, Leardi R, Marchi M (1984). Heterogeneity of presynaptic muscarinic receptors regulating neurotransmitter release in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 228: 209–214.
- Ribas C, Miralles A, Busquets X, Garcia-Sevilla JA (2001) Brain alpha(2)-adrenoceptors in monoamine-depleted rats: increased receptor density, G coupling proteins, receptor turnover and receptor mRNA. *Br J Pharmacol* 132: 1467–1476.
- Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, Factor SA, Juncos J, Serrano Ramos C, Brodsky M, Manning C, Marsh L, Shulman L, Fernandez HH, Black KJ, Panisset M, Christine CW, Jiang W, Singer C, Horn S, Pfeiffer R, Rottenberg D, Slevin J, Elmer L, Press D, Hyson HC, McDonald W; SAD-PD Study Group (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*, 78: 1229-1236.
- Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, Marder KS, Nelson LM, Rocca WA, Ross GW, Strickland D, Van Den Eeden SK, Gorell J (2007), Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease *Arch Neurol*, 64: 990-997.
- Rommelfanger KS, Mitrano DA, Smith Y, Weinshenker D (2009). Light and Electron Microscopic Localization of Alpha-1 Adrenergic Receptor Immunoreactivity in the Rat Striatum and Ventral Midbrain. *Neuroscience* 158: 1530–1540.
- Rosin DL, Robeva A, Woodard RL, Guyenet PG, Linden J (1998). Immunohistochemical localization of adenosine A2A receptors in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 401: 163-86.
- Ryu JH, Yanai K, Zhao XL, Watanabe T (1996). The effect of dopamine D1 receptor stimulation on the up-regulation of histamine H3-receptors following destruction of the ascending dopaminergic neurones. *Br J Pharmacol* 118: 585–592.
- Savasta M, Dubois A, Feuerstein C, Manier M, Scatton B (1987). Denervation supersensitivity of striatal D2 dopamine receptors is restricted to the ventro- and dorsolateral regions of the striatum. *Neurosci Lett* 74:180–186.
- Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y (1983). Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease *Brain Res*, 275: 321-328
- Schiffmann SN, Fisone G, Moresco R, Cunha R, Ferré S (2007). Adenosine A2A receptors and basal ganglia physiology. *Prog Neurobiol* 83: 331-48.
- Schmidt RH, Bjorklund A, Stenevi U, Dunnett SB, Gage FH (1983). Intracerebral grafting of neuronal cell suspensions. III. Activity of intrastratial nigral suspension implants as assessed by measurements of dopamine synthesis and metabolism. *Acta Physiol Scand* 522: 19-28.
- Schröder H, Wevers A (1998) Nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease *Alzheimers Dis Rev* 3: 20-27.

- Sharples CG, Kaiser S, Soliakov L, Marks MJ, Collins a C, Washburn M, Wright E, Spencer J a, Gallagher T, Whiteaker P, Wonnacott S (2000). UB-165: a novel nicotinic agonist with subtype selectivity implicates the $\alpha 4\beta 2^*$ subtype in the modulation of dopamine release from rat striatal synaptosomes. *J Neurosci* 20: 2783–2791 .
- Skolnick P, Stalvey LP, Daly JW, Hoyler E, Davis JN (1978). Binding of alpha- and beta-adrenergic li-gands to cerebral cortical membranes: effect of 6-hydroxydopamine treatment and relationship to the responsiveness of cyclic AMP-generating systems in two rat strains. *Europ J Pharmacol* 47 201-210.
- Smith Y, Wichmann T, Factor SA, DeLong MR (2012). Parkinson's disease therapeutics: new develop-ments and challenges since the introduction of levodopa. *Neuropsychopharmacol* 37: 213–246.
- Sinton CM, Fallon SL (1988). Electrophysiological evidence for a functional differentiation between subtypes of the 5-HT₁ receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 157: 173–181.
- Sitte HH, Pifl C, Rajput AH, Hörtnagl H, Tong J, Lloyd GK, Kish SJ, Hornykiewicz O. (2017). Dopamine and noradrenaline, but not serotonin, in the human claustrum are greatly reduced in patients with Parkinson's disease: possible functional implications. *Eur J Neurosci.* 45: 192-197.
- Sivam SP, Norris JC, Lim DK, Hoskins B, Ho IK (1983) Effect of acute and chronic cholinesterase inhibition with diisopropylfluorophosphate on muscarinic, dopamine, and GABA receptors of the rat striatum. *J Neurochem* 40: 1414–1422.
- Stasi, K., A. Mitsacos, P. Giompres, E. D. Kouvelas, and L. C. Triarhou (1999). Partial restoration of striatal GABAA receptor balance by functional mesencephalic dopaminergic grafts in mice with hereditary Parkinsonism. *Exp. Neurol.* 157: 259– 267.
- Sulzer D, Surmeier DJ (2013). Neuronal vulnerability, pathogenesis and Parkinson's disease. *Mov Disord* 28: 41–50.
- Tarazi FI, Campbell A, Yeghiayan SK, Baldessarini RJ (1998). Localization of dopamine receptor subtypes in corpus striatum and nucleus accumbens septi of rat brain: comparison of D₁-, D₂-, and D₄-like receptors. *Neuroscience* 83: 169-76.
- Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ (2000). Effects of nigrostriatal dopamine denervation on ionotropic glutamate receptors in rat caudate-putamen. *Brain Res* 881: 69-72.
- Tayebati SK, Di Tullio MA, Amenta F (2004). Age-related changes of muscarinic cholinergic receptor subtypes in the striatum of Fisher 344 rats. *Experimental Gerontology* 39: 217–22.
- Tossman, U., J. Segovia, and U. Ungerstedt (1986). Extracellular levels of amino acids in striatum and globus pallidus of 6 hydroxydopamine-lesioned rats measured with microdialysis. *Acta Physiol. Scand.* 127: 547–551.
- Ulas J, Weihmuller FB, Brunner LC, Joyce JN, Marshall JF, Cotman CW (1994). Selective increase of NMDA-sensitive glutamate binding in the striatum of Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and mixed Parkinson's disease/Alzheimer's disease patients; An autoradiographic study. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 14: 6317–6324.
- Ungerstedt U (1968). 6-Hydroxydopamine-induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol* 5: 107–110.
- U'Prichard DC, Reisine TD, Mason ST, Fibiger HC, Yamamura HI (1980). Modulation of rat brain alpha- and beta-adrenergic receptor populations by lesion of the dorsal noradrenergic bundle. *Brain Res* 187: 143–154.
- Varani K, Vincenzi F, Tosi A, Gessi S, Casetta I, Granieri G, Fazio P, Leung E, MacLennan S, Granieri E, Borea PA (2010). A_{2A} adenosine receptor overexpression and functionality, as well as TNF-alpha levels, correlate with motor symptoms in Parkinson's disease, *Faseb J* 24: 587-59.

- Visanji NP, Fox SH, Johnston TH, Millan MJ, Brotchie JM (2009). Alpha1-adrenoceptors mediate dihydroxyphenylalanine-induced activity in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaques. *J Pharmacol Exp Ther* 328: 276–283.
- von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 473-90.
- Watson S, Girdlestone D (1995). TiPS on nomenclature. *Trends Pharmacol Sci* 16: 15-6.
- Waeber C, Rigo M, Chinaglia G, Probst A, Palacios JM (1991). Beta-adrenergic receptor subtypes in the basal ganglia of patients with Huntington's chorea and Parkinson's disease. *Synapse* 8:270–280.
- Weingarten CP, Sundmann MH, Hickey P, Chen NK (2015). Neuroimaging of Parkinson's Disease: Expanding views. *Neurosci Biobehav Rev* 59:16-52.
- Wonnacott S, Kaiser S, Mogg A, Soliakov L, Jones IW (2000) Presynaptic nicotinic receptors modulating dopamine release in the rat striatum. *Eur J Pharmacol* 393: 51–58.
- Wenning GK, Donnemiller E, Granata R, Riccabona G, Poewe W (1998). 123I-beta-CIT and 123I-IBZM-SPECT scanning in levodopa-naïve Parkinson's disease. *Mov Disord* 13: 438–445.
- Wree A, Mix E, Hawlitschka A, Antipova V, Witt M, Schmitt O, Benecke R (2011). Intrastriatal botulinum toxin abolishes pathologic rotational behaviour and induces axonal varicosities in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 41: 291-8.
- Wüllner U, Brouillet E, Isacson O, Young AB, Penney JB (1993). Brief Communication. Glutamate Receptor Bindings Sites in MPTP-Treated Mice. *Experimental Neurology* 121: 284-287.
- Wüllner U, Testa CM, Catania MV, Young AB, Penney JB (1994). Glutamate receptors in striatum and substantia nigra: Effects of medial forebrain bundle lesions. *Brain Research* 645: 98–102.
- Xu T, Pandey SC (2000). Cellular localisation of serotonin (2A) (5HT(2A)) receptors in the rat brain. *Brain Res Bull* 51: 499-505.
- Xu ZC, Ling G, Sahr RN, Neal-Beliveau BS (2005). Asymmetrical changes of dopamine receptors in the striatum after unilateral dopamine depletion. *Brain Res* 1038: 163-170.
- Xue B, Chen EC, He N, Jin D-Z, Mao L-M, Wang JQ (2017) Integrated regulation of AMPA glutamate receptor phosphorylation in the striatum by dopamine and acetylcholine. *Neuropharmacology* 112: 57–65.
- Yamamura HI, Snyder SH (1974a). Muscarinic cholinergic binding in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 71: 1725-9.
- Yamamura HI, Snyder SH (1974b). Postsynaptic localization of muscarinic cholinergic receptor binding in rat hippocampus. *Brain Res* 78: 320-6.
- Yamamura HI, Kuhar MJ, Snyder SH (1974c). In-vivo identification of muscarinic cholinergic receptor binding in rat brain. *Brain Res* 80: 170-6.
- Young WS, Bonner TI, Brann MR (1986). Mesencephalic dopamine neurons regulate the expression of neuropeptide mRNAs in the rat forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 9827–9831
- Yu TS, Wang SD, Liu JC, Yin HS (2001). Changes in the Gene Expression of GABA Receptor A And a Subunits and Metabotropic Glutamate Receptor 5 in the Basal Ganglia of the Rats with Unilateral 6-Hydroxydopamine Lesion and Embryonic Mesencephalic Grafts. *Experimental Neurol* 168: 231–241.
- Yuan H, Sarre S, Ebinger G, Michotte Y (2005). Histological, behavioural and neurochemical evaluation of medial forebrain bundle and striatal 6-OHDA lesions as rat models of Parkinson's disease. *J Neurosci Methods.* 144: 35-45.

- Yung KKL, Bolam JP, Smith AD, Hersch SM, Ciliax BJ, Levey AI (1995). Immunocytochemical localization of D1 and D2 dopamine receptors in the basal ganglia of the rat: Light and electron microscopy. *Neuroscience* 65: 709–730.
- Zavitsanou K, Mitsacos A, Giompres P, Kouvelas ED (1996). Changes in [3H]AMPA and [3H]kainate binding in rat caudate-putamen and nucleus accumbens after 6-hydroxydopamine lesions of the medial forebrain bundle: an autoradiographic study. *Brain Res.* 731: 132-40.
- Zhang X, Andren PE, Svenningsson P (2007). Changes on 5-HT₂ receptor mRNAs in striatum and subthalamic nucleus in Parkinson's disease model. *Physiol Behav* 92: 29-33.
- Zhang G, Stackman RW (2015). The role of serotonin 5-HT_{2A} receptors in memory and cognition. *Front Pharmacol* 6: 225.
- Zhou FM, Liang Y, Dani J a (2001) Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release in the striatum. *Nat Neurosci* 4: 1224–1229.
- Zilles K, Qü M, Schleicher A. (1993). Regional distribution and heterogeneity of alpha-adrenoceptors in the rat and human central nervous system. *J Hirnforsch* 34: 123-32.
- Zoli M, Moretti M, Zanardi A, McIntosh JM, Clementi F, Gotti C (2002) Identification of the nicotinic re-ceptor subtypes expressed on dopaminergic terminals in the rat striatum. *J Neurosci* 22:8785–8789.
- Zuch CL, Nordstroem VK, Briedrick LA, Hoernig GR, Granholm AC, Bickford PC (2000). Time course of degenerative alterations of nigral dopaminergic neurons following a 6-hydroxydopamine lesion. *J Comp Neurol* 427: 440- 454.

6 Textanhang

6.1 M₂-Rezeptoragonist – [³H]-Oxotremorin

6.1.1 Striatum

In **Diagramm 73** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten M₂-RD im CPu zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 888 ± 78 fmol/mg Protein bzw. rechts von 933 ± 105 fmol/mg Protein und für L (n=40) links von 908 ± 68 fmol/mg Protein bzw. rechts von 860 ± 70 fmol/mg Protein. Ohne eine nachweisbare signifikante Veränderung ist links ein unmaßgeblicher Anstieg von etwa 2% und rechts ein geringer Abfall von 8% von L gegenüber K wahrzunehmen. **Diagramm 74** dient der Darstellung der mittleren flächengewichteten M₂-RD im CPu nach Aufteilung von L in sechs Versuchsgruppen unterschiedlicher Überlebenszeit (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M). Sowohl bei L3W als auch bei L6W ist kein Seitenunterschied erkennbar. Lediglich steigt die RD links um 10% und rechts minimal um 5% an. Ab L6W1M besteht fortlaufend interhemisphärisch eine leicht geringere RD des rechten CPu, welche durch keine signifikante Veränderung charakterisiert ist. Auch nimmt beidseits die Höhe der M₂-RD bei längerer Überlebenszeit ab. Nachweislich zeigt sich bei L6W9M rechtsseitig im Vergleich zur rechten Seite von K ein hohes Signifikanzniveau ($p \leq 0,001$). Die Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen im **Diagramm 75** zeigt, dass bei zunehmender Überlebenszeit der Gruppen die Werte vom positiven in den negativen Bereich wandern und es somit zu einer geringen Abnahme der M₂-RD auf der linken Seite des CPu kommt. Bis auf L6W9M, wo große Schwankungen der rRD vorliegen, sind die Werte der anderen Gruppen relativ homogen verteilt.

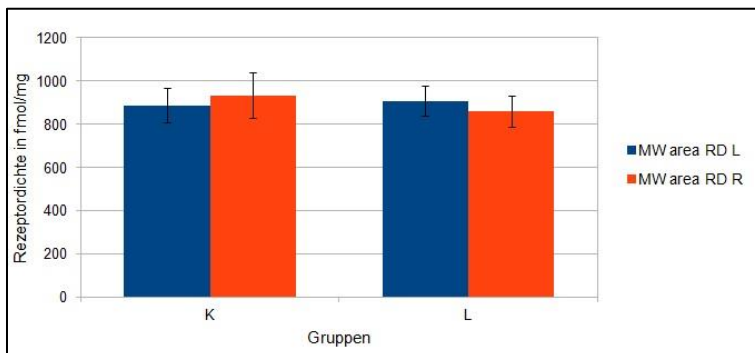


Diagramm 73: Darstellung der M₂-RD von K und L im CPu

Alle Daten einer Gruppe werden als MW ± SD angegeben.

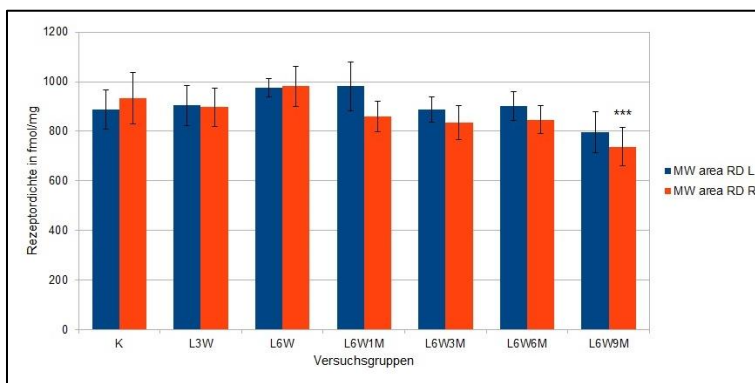


Diagramm 74: Darstellung der M₂-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CPu

Alle Daten einer Gruppe werden als MW ± SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$.

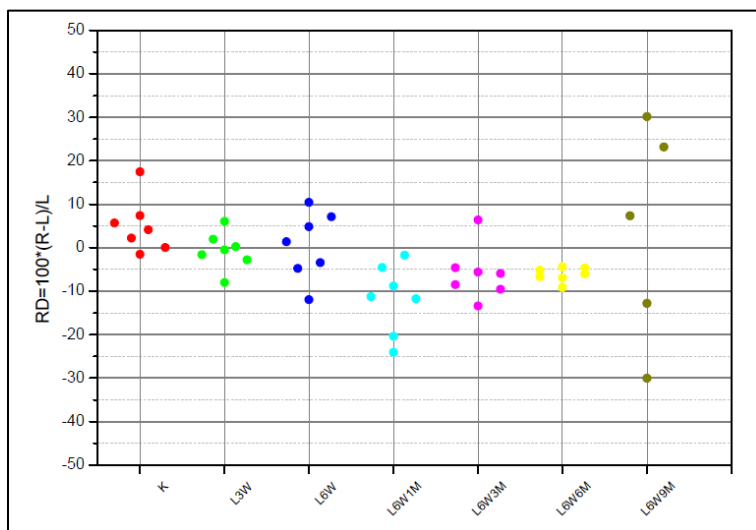


Diagramm 75: Darstellung der relativen M₂-RD im CPU

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn rRD = 0 besteht keine Seitendifferenz. Bei rRD > 0 liegt rechts- und bei rRD < 0 linksseitig eine höhere RD vor.

6.1.2 Nucleus accumbens

In **Diagramm 76** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten M₂-RD im AcB zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 746 ± 56 fmol/mg Protein bzw. rechts von 779 ± 70 fmol/mg Protein und für L (n=39) links von 821 ± 120 fmol/mg Protein bzw. rechts von 786 ± 94 fmol/mg Protein. Ohne nachweisbare Signifikanz ist von K zu L links ein geringer Anstieg von etwa 10% und rechts nahezu keine Veränderung festzustellen. Interhemisphärisch bestehen keine relevanten Unterschiede. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten M₂-RD im AcB nach Aufteilung von L in sechs Versuchsgruppen unterschiedlicher Überlebenszeit (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M) dient **Diagramm 77**. Generell zeigt sich nach Läsion ein sehr homogenes Bild aller Untersuchungsgruppen, welches sowohl interhemisphärisch als auch im direkten Vergleich beider Hemisphären von L zu der jeweiligen Hemisphäre von K bei einer gering schwankenden SD, durch keine signifikanten Veränderungen der RD charakterisiert ist. Die Höhe der M₂-RD der Gruppen L3W, L6W, L6W3M, L6W6M und L6W9M ist links zwischen 697 fmol/mg Protein (L6W9M) und 854 fmol/mg Protein (L6W6M) und rechts zwischen 661 fmol/mg Protein (L6W9M) und 803 fmol/mg Protein (L6W6M) vernachlässigbar gering variant. Einzig die Versuchsgruppe L6W1M liegt in ihrer RD links mit 1020 fmol/mg Protein um 36 % und rechts mit 917 fmol/mg Protein um 17% höher im Vergleich zu K. Um die Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen zu beurteilen, wird **Diagramm 78** herangezogen. Die Werte aller Versuchsgruppen zeigen eine mäßig große Streuweite (zwischen -30% und +15%), welche bei zunehmender Überlebenszeit etwas leicht abnimmt. Fünf von sieben Werten von K und der L6W-Gruppe liegen im positiven Bereich. Die Mehrheit aller Werte der Versuchsgruppen L3W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M sind, obwohl sie nahe am Nullpunkt schwankend

mit ein bis zwei Ausreißern in die entgegengesetzte Richtung liegen, eher im negativen Bereich ansässig. Dies spricht für eine minimal geringe rechtsseitige M_2 -RD.

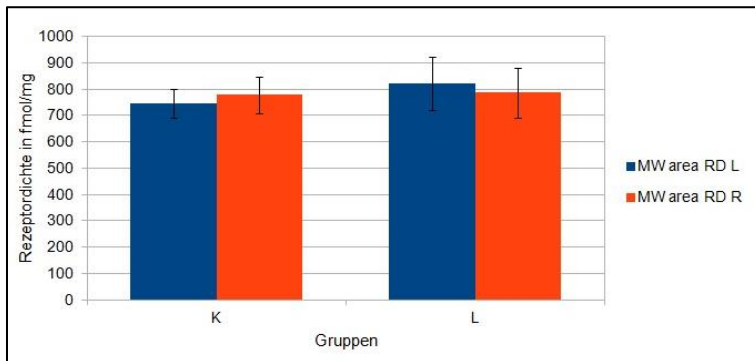


Diagramm 76: Darstellung der M_2 -RD von K und L im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als $MW \pm SD$ angegeben.

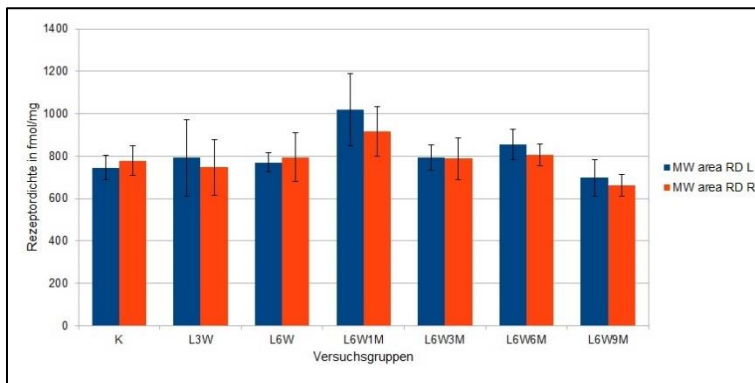


Diagramm 77: Darstellung der M_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als $MW \pm SD$ angegeben.

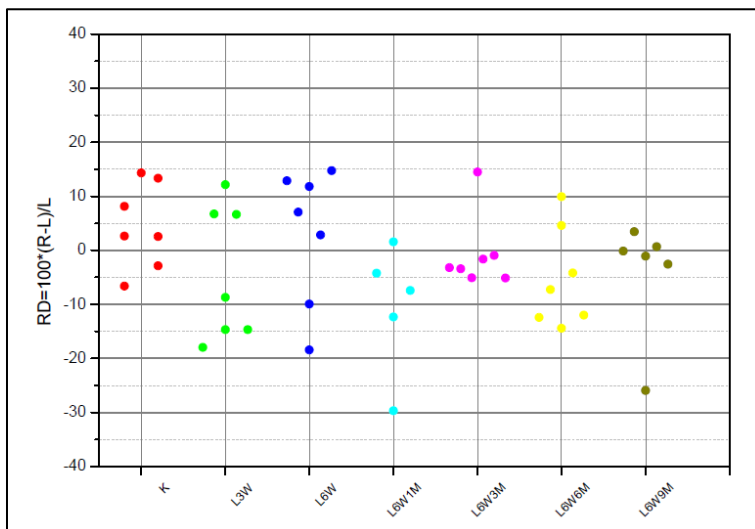


Diagramm 78: Darstellung der relativen M_2 -RD im AcB

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.1.3 Globus pallidus

In **Diagramm 79** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten M_2 -RD im GP zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=7$) links von 58 ± 6 fmol/mg Protein bzw. rechts von 63 ± 8 fmol/mg Protein und für L ($n=31$) links von 70 ± 11 fmol/mg Protein bzw. rechts von 73 ± 9 fmol/mg Protein. Links- bzw. rechtsseitig steigt bei L gegenüber K die RD nicht signifikant um 21% bzw. 16% an. Ebenfalls ist keine signifikante Veränderung interhemisphärisch festzustellen. **Diagramm 80** dient der Darstellung der mittleren flächengewichteten M_2 -RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, welche die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres kennzeichnen:

L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M. Von K zu L3W ist zunächst ein sehr signifikanter Anstieg ($p \leq 0,01$) des linken GP von 58 fmol/mg Protein auf 82 fmol/mg Protein um 42%, bei einer gleichzeitig geringeren rechtseitigen RD (72 fmol/mg Protein) ablesbar. L6W verhält es sich genau reziprok. Hier existiert eine um 36% höhere sehr signifikante Veränderung ($p \leq 0,01$) des rechten GP (86 fmol/mg Protein) im Vergleich zu K bei interhemisphärisch erniedrigter RD links (73 fmol/mg Protein). Diese sich stark voneinander differenten ungleichmäßigen Tendenzen mit varianter SD ziehen sich durch alle weiteren läsionierten Versuchsgruppen. Ohne nachweisbare weitere sowohl interhemisphärisch als auch im Seitenvergleich beider Hemisphären von L gegen die jeweilige von K vorliegender Signifikanzen, lassen sich bei L6W1M und L6W6M rechts- und bei L6W9M linksseitig höhere M₂-RD erkennen. Die Werte der Gruppe L6W3M verhalten sich nahezu seitengleich. Die Darstellung zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen in **Diagramm 81** spiegelt eine große Streuung der Werte wieder. Während fast alle Werte der Gruppen K, L6W und L6W1M stellvertretend für eine höhere rechtsseitige M₂-RD positiv sind, befinden sich die meisten Werte der Gruppen L3W und L6W9M im negativen Bereich. Bei L6W3M schwanken die Werte gleichmäßig um den Nullpunkt. Eine Seitendifferenz ist hier nicht erkennbar. Die Gruppe L6W6M unterliegt sehr großen Schwankungen – zwei Werte liegen im negativen und drei deutlich im positiven Bereich. Aufgrund von schwierigen Messbedingungen der Region standen nur wenige Versuchstiere den Messungen zur Verfügung.

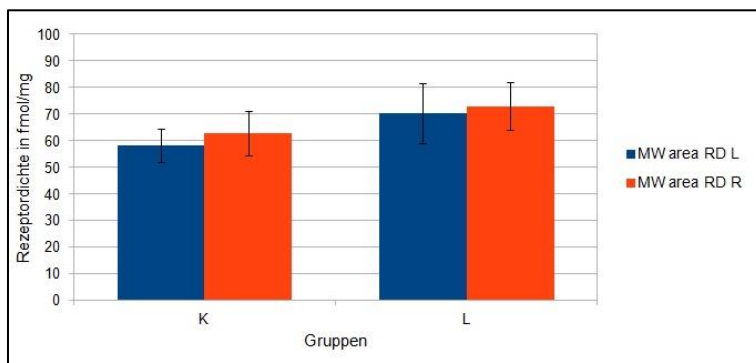


Diagramm 79: Darstellung der M₂-RD von K und L im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

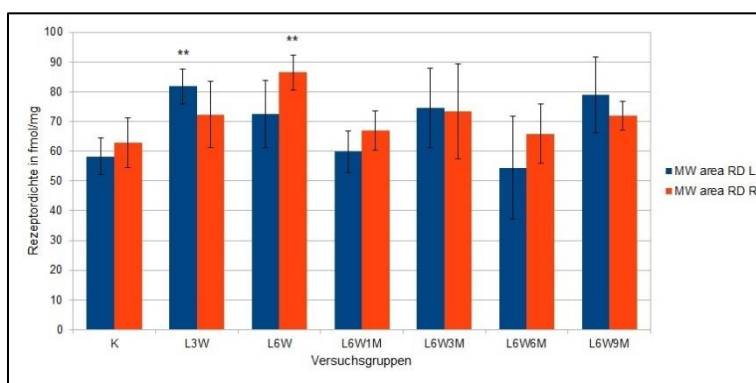


Diagramm 80: Darstellung der M₂-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$.

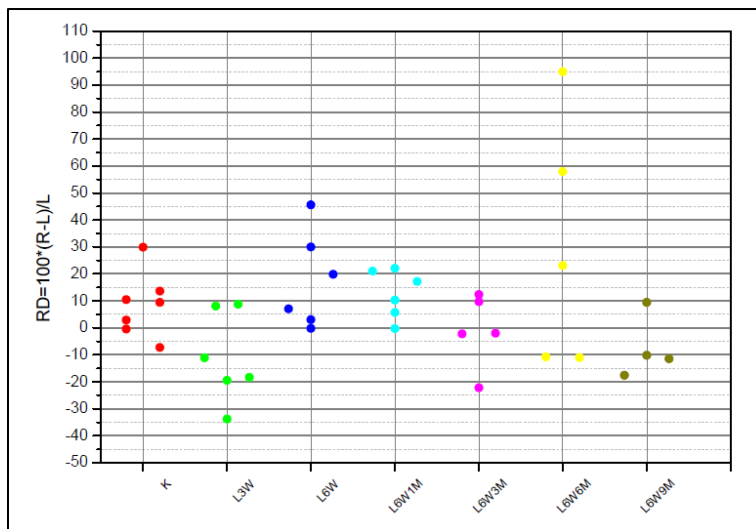


Diagramm 81: Darstellung der relativen M₂-RD im GP

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.1.4 Substantia nigra pars compacta

In **Diagramm 82** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten M₂-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 335 ± 35 fmol/mg Protein bzw. rechts von 329 ± 34 fmol/mg Protein und für L (n=35) links von 358 ± 46 fmol/mg Protein bzw. rechts von 281 ± 54 fmol/mg Protein. Ohne nachweisbare signifikante Veränderungen ist die RD bei L im Vergleich zu der von K links minimal um 6% angestiegen und rechts um 14% abgefallen. Interhemisphärisch ist L durch ein hoch signifikantes ($p \leq 0,001$) Absinken der M₂-RD um 22% auf der rechten Hemisphäre charakterisiert. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Gruppen unterschiedlicher Überlebenszeit (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M) dient **Diagramm 83**. Bei L ist eine gleichmäßig rechtsseitige Verminderung der RD ohne signifikante Veränderungen gemein. Alle Gruppen, bis auf L6W1M, bei welcher die M₂-RD mit 455 fmol/mg Protein links und 334 fmol/mg Protein rechts geringfügig höher ist, schwanken bei mäßig großer SD zwischen 313-377 fmol/mg Protein links- und 238-299 fmol/mg Protein rechtsseitig. Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen dient das **Diagramm 84**. K ist nahe am Nullpunkt zentriert. Es zeigt sich hier kein direkter Unterschied der rRD beider Seiten. Mit zunehmender Überlebenszeit wird die Streuung der Werte etwas größer. Eindeutig erkennbar ist eine von L3W bis L6W9M bestehende Verschiebung der Werte in den negativen Bereich, also eine höhere rRD der linken SNc. Einzelne Ausreißer, welche aufgrund gleicher negativer Tendenzen eine nicht allzu große Bedeutung beizumessen sind, sowie die geringe Anzahl an verwendeten Tieren bei L6W1M, bestätigen die hier vorliegenden schwierigen Messbedingungen.

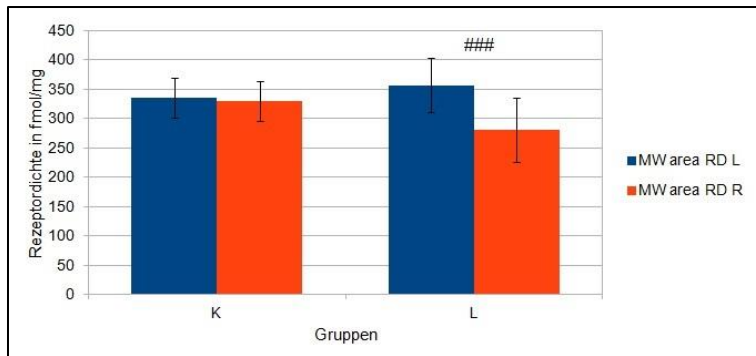


Diagramm 82: Darstellung der M₂-RD von K und L in der SNc

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

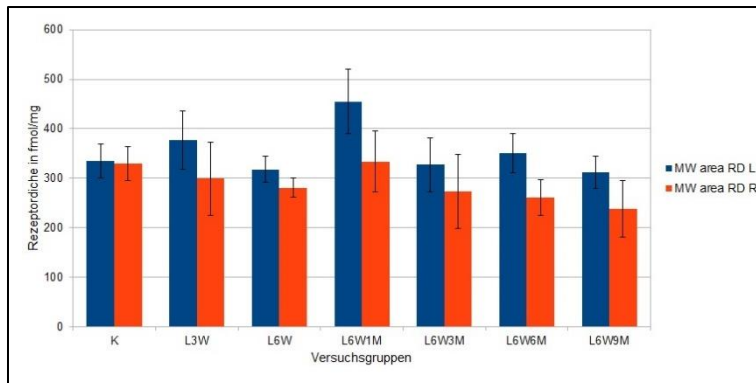


Diagramm 83: Darstellung der M₂-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit in der SNc

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

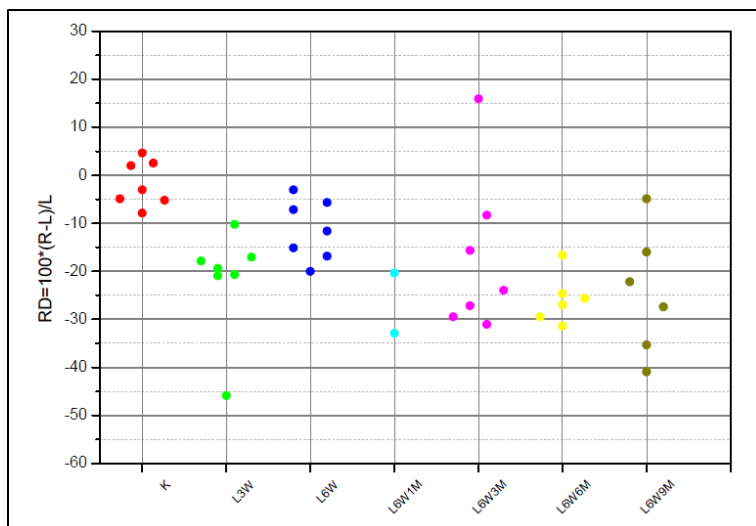


Diagramm 84: Darstellung der relativen M₂-RD in der SNc

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.2 M₂-Rezeptorantagonist – [³H]-AF-DX 384

6.2.1 Striatum

In **Diagramm 85** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten M₂-RD zunächst nach Aufteilung der Tiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 3426 ± 295 fmol/mg Protein bzw. rechts von 3478 ± 316 fmol/mg Protein und für L (n=42) links von 3039 ± 194 fmol/mg Protein bzw. rechts von 2584 ± 192 fmol/mg Protein. Im Vergleich von K gegenüber L ist links eine um 11% nicht signifikante und rechts eine um ca. 26% hoch signifikante Abnahme ($p \leq 0,001$) der RD bei L mit zusätzlich auch interhemisphärischen unverkennbarem Unterschied zu betrachten. **Diagramm 86** dient der Darstellung der mittleren flächengewichteten M₂-RD nach Aufteilung von L in sechs Gruppen, welche die Überlebenszeit des jeweiligen Tieres kennzeichnen: L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und

L6W9M. Bei L ist mit sehr geringer SD eine kontinuierliche Verminderung der RD rechts, zu betrachten. Auch fällt mit zunehmende Überlebenszeit die M₂-RD beidseits leicht ab. Linksseitig sind L6W3M mit $p \leq 0,001$, L6W6M bzw. L6W9M mit $p \leq 0,01$ als signifikant im Vergleich zu K wahrzunehmen. Rechts liegen hohe Signifikanzen bei Testung gegen K für L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M vor. Die niedrigste RD kann bei L6W3M mit links 2471 ± 272 fmol/mg Protein und rechts 2105 ± 182 fmol/mg Protein abgelesen werden. Interhemisphärisch bestehen signifikante Unterschiede bei L6W ($p \leq 0,05$), L6W1M ($p \leq 0,001$) und L6W6M ($p \leq 0,01$). Das **Diagramm 87** zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen spiegelt eine eindeutige Verteilung wieder. Während K eng am Nullpunkt angesiedelt ist, liegt L eindeutig im negativen Bereich. Mit zunehmender Überlebenszeit sind dem Diagramm negativer werdende Werte zu entnehmen.

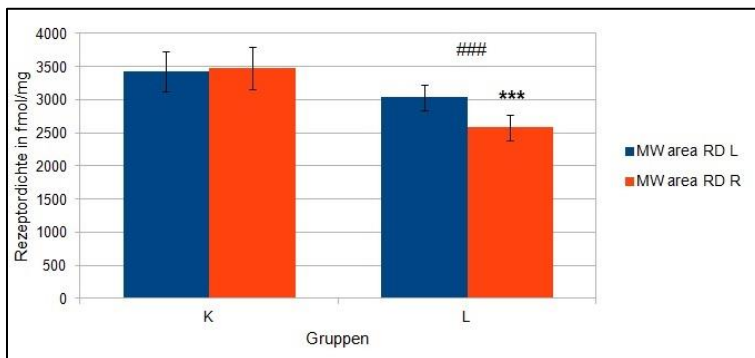


Diagramm 85: Darstellung der M₂-RD von K und L im CPu

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

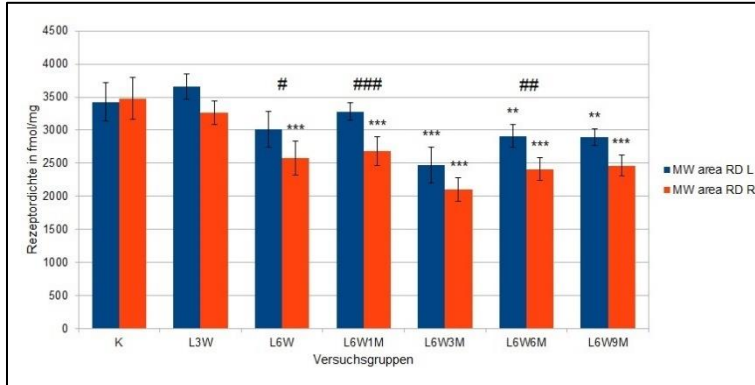


Diagramm 86: Darstellung der M₂-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CPu

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = \#$, $p \leq 0,01 = ##$, $p \leq 0,001 = ###$.

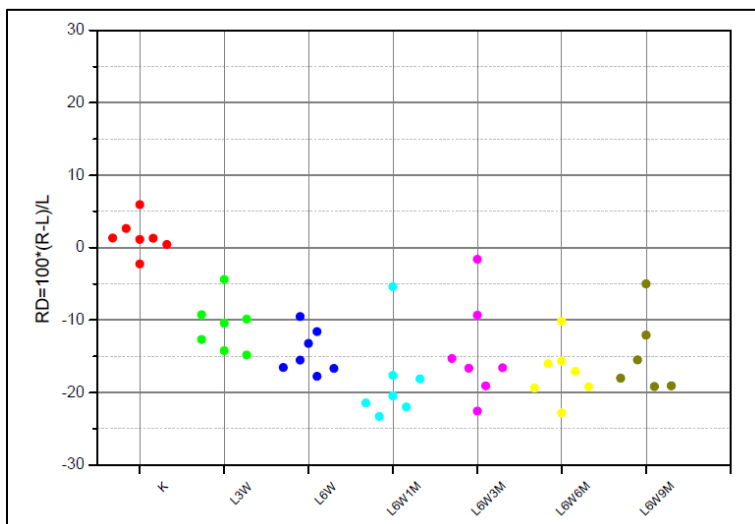


Diagramm 87: Darstellung der relativen M₂-RD im CPu

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn rRD = 0 besteht keine Seitendifferenz. Bei rRD > 0 liegt rechts- und bei rRD < 0 linksseitig eine höhere RD vor.

6.2.2 Nucleus accumbens

In **Diagramm 88** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten M_2 -RD im AcB zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 3468 ± 224 fmol/mg Protein bzw. rechts von 3513 ± 240 fmol/mg Protein und für L (n=34) links von 3259 ± 354 fmol/mg Protein bzw. rechts von 2861 ± 334 fmol/mg Protein. Im Vergleich von K gegenüber L ist eine Abnahme der RD links unmaßgeblich um 6% und rechts signifikant um ca. 19% bei L mit zusätzlich auch interhemisphärischen sehr signifikantem Unterschied ($p \leq 0,01$) zu betrachten. In **Diagramm 89** wird die mittleren flächengewichteten M_2 -RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, welche die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres kennzeichnen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M), dargestellt. Bei L ist eine interhemisphärisch vorliegende kontinuierliche rechtsseitige Verminderung der M_2 -RD, bei mäßig schwankender SD ohne nachweisbare Signifikanz zu betrachten. Als signifikante Änderung konnte bei Testung von L gegen die jeweilige Seite von K links L6W3M mit $p \leq 0,01$ und rechts L6W und L6W3M mit $p \leq 0,001$ ermittelt werden. Die Höhe der M_2 -RD schwankt bei den Gruppen L3W, L6W1M, L6W6M und L6W9M links zwischen 3264 fmol/mg Protein (L6W9M) und 3681 fmol/mg Protein (L6W1M) und rechts zwischen 2861 fmol/mg Protein (L6W9M) und 3343 fmol/mg Protein (L6W1M). Die Dichten der Gruppen L6W (links: 2858 ± 173 fmol/mg Protein, rechts: 2478 ± 273 fmol/mg Protein) bzw. L6W3M (links: 2617 ± 378 fmol/mg Protein, rechts: 2247 ± 197 fmol/mg Protein) liegen im Vergleich beidseits marginal niedriger. Im **Diagramm 90** wird zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD des AcB der einzelnen Versuchsgruppen dargestellt. Während alle Werte für K nahe am Nullwert schwanken, ist in allen nachfolgenden läsionierten Gruppen eine eindeutige Verschiebung der Werte in den negativen Bereich zu erkennen. Alle Versuchswerte liegen mit mäßig großer Streubreite (-3% bis -24%) im negativen Bereich. Aufgrund von schwierigen Messbedingungen standen den Untersuchungen weniger Versuchstiere zur Verfügung.

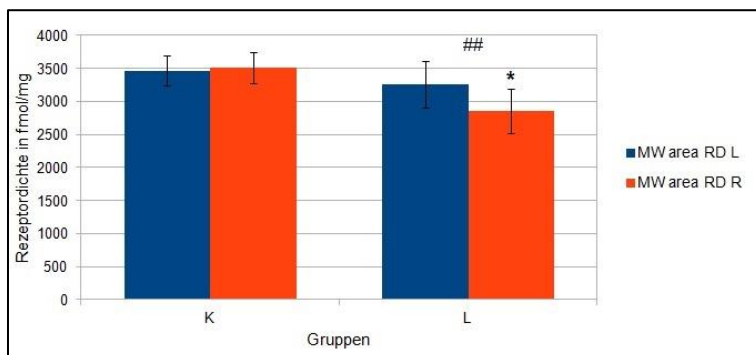


Diagramm 88: Darstellung der M_2 -RD von K und L im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = ##$.

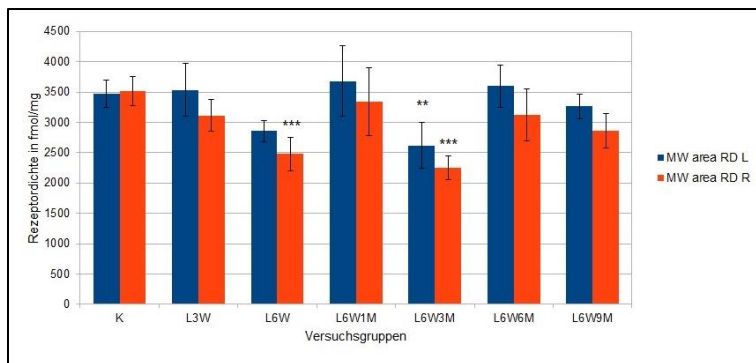


Diagramm 89: Darstellung der M₂-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$.

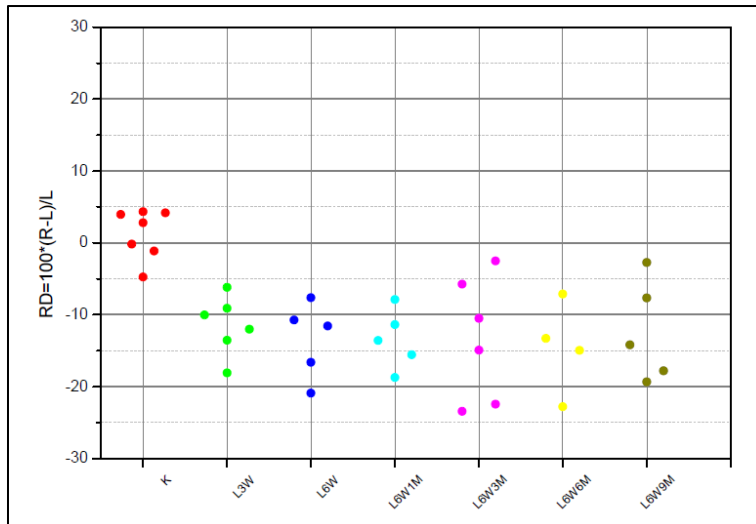


Diagramm 90: Darstellung der relativen M₂-RD im AcB

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.2.3 Globus pallidus

Diagramm 91 dient der Darstellung der Höhe der mittleren flächengewichteten M₂-RD im GP zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=5) links von 138 ± 21 fmol/mg Protein bzw. rechts von 138 ± 14 fmol/mg Protein und für L (n=39) links von 133 ± 17 fmol/mg Protein bzw. rechts von 134 ± 17 fmol/mg Protein. Sowohl interhemisphärisch als auch im beidseitigen direkten Vergleich von L gegenüber K ist keine signifikante Änderung nachzuweisen. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten M₂-RD dient nach Aufteilung von L in sechs Versuchsgruppen unterschiedlicher Überlebenszeit (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M) das **Diagramm 92**. Zunächst ist ein beidseits gleichmäßiger Anstieg der M₂-RD von K zu L3W um ca. 28% mit Nachweis einer Signifikanz links ($p \leq 0,05$) zu verzeichnen. Mit zunehmende Überlebenszeit nimmt ohne interhemisphärisch erkennbare Unterschiede die M₂-RD wieder ab. Weiterhin ist bei L6W6M eine Signifikanz linksseitig ($p \leq 0,05$) im Vergleich zu K mit einem Abfall um 27% nachgewiesen worden. Die Gruppe L6M fällt tendenziell durch ein vorzeitiges, nicht in das Gesamtbild passende Absinken der RD und durch eine interhemisphärisch rechtsseitig geringfügig um 17% höhere RD aus der Reihe. Die Darstellung zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen in **Diagramm 93** spiegelt eine große von -20% bis +40% reichende Streuung der Werte wieder. Sowohl die Werte von K als auch die der läsierten Tiere liegen tendenziell um den Nullpunkt

verteilt. Während sich die Mehrheit der Werte für die Gruppen L3W, L6W3M und L6W9M im negativen Bereich befinden, liegen die bei L6W eher im positiven Abschnitt. Bei L6W1M und L6W6M sind die Werte gleichmäßig zwischen -20% und +20% um den Nullwert verteilt.

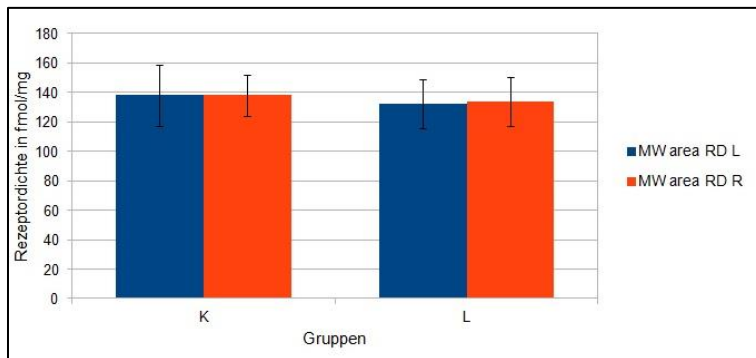


Diagramm 91: Darstellung der M₂-RD von K und L im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

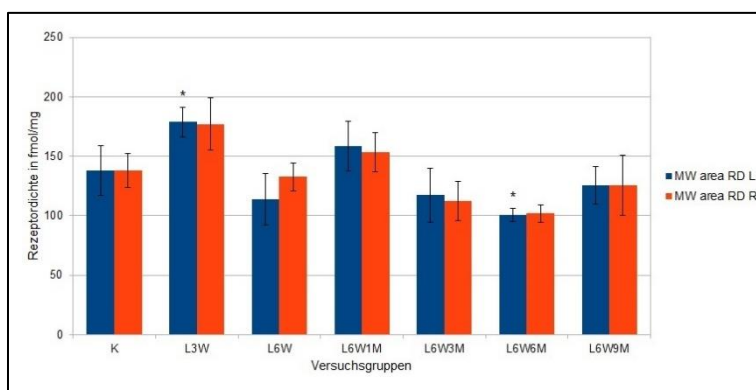


Diagramm 92: Darstellung der M₂-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$.

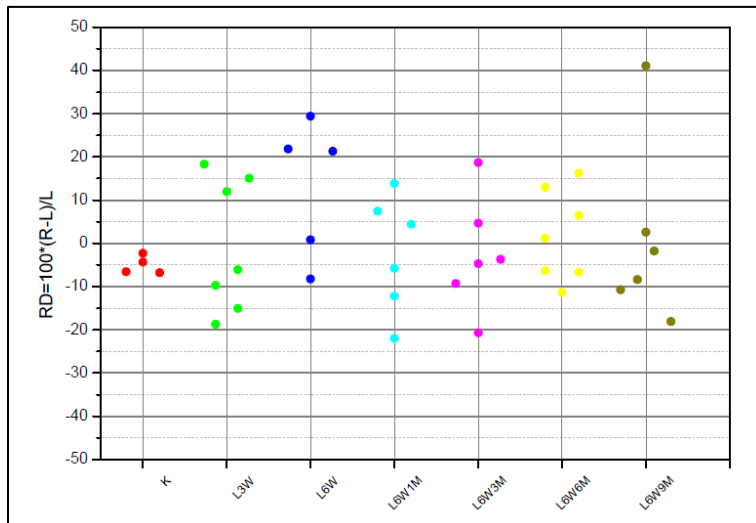


Diagramm 93: Darstellung der relativen M₂-RD im GP

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.2.4 Substantia nigra pars compacta

In **Diagramm 94** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten M₂-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=6) links von 366 ± 51 fmol/mg Protein bzw. rechts von 350 ± 42 fmol/mg Protein und für L (n=37) links von 389 ± 43 fmol/mg Protein bzw. rechts von 314 ± 42 fmol/mg Protein. Die RD von L im Vergleich zu der von K links minimal um 6% angestiegen und rechts um 10% nicht signifikant abgefallen. Bei den L ist interhemisphärisch ein hoch signifikantes Absinken ($p \leq 0,001$) der RD um 19% auf der rechten Hemisphäre zu beobachten. Zur

Darstellung der mittleren flächengewichteten M_2 -RD in der SNc nach Aufteilung von L in sechs Gruppen unterschiedlicher Überlebenszeit (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M) dient **Diagramm 95**. Bei L ist eine kontinuierliche rechtsseitige Verminderung der M_2 -RD zu betrachten. Die Messungen sind bei geringer SD nur minimalen Schwankungen unterworfen. Linksseitig kommt es bei L3W bzw. L6W1M im Vergleich zu K zu einem stark signifikanten Anstieg der RD um 35% bzw. 39%. Auch liegt bei diesen beiden Gruppen interhemisphärisch ein stark signifikanter Unterschied (24% bzw. 28%) zugunsten einer deutlich geringeren RD rechtsseitig vor. Für L6W, L6W3M, L6W6M und L6W9M besteht links bei einer auf Kontrollgruppenniveau bleibender RD und rechts einer mit interhemisphärischem Unterschied bei zunehmender Überlebenszeit mehr werdenden leichten Abnahme der M_2 -RD, kein Nachweis einer signifikanten Änderung. Auffällig bei Beurteilung der M_2 -RD sind die Gruppen L3W und L6W1M, welche die Kontinuität der minimal generellen Abnahme der RD beidseits unterbrechen. Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen dient das **Diagramm 96**. Während bei K ein Wert bei +18% im positiven Bereich liegt, befinden sich fünf Werte leicht im negativen Bereich zwischen -5% und -15% zentriert. Eindeutig aus dem Diagramm abzulesen ist eine von L3W bis L6W9M bestehende gleichmäßige Verschiebung der Werte in den negativen Abschnitt, also eine geringere rRD der rechten SNc. Lediglich in der Gruppe L6W9M existiert ein Ausreißer, welcher minimal, eher zum Nullwert hingezogen, im positiven Bereich liegt.

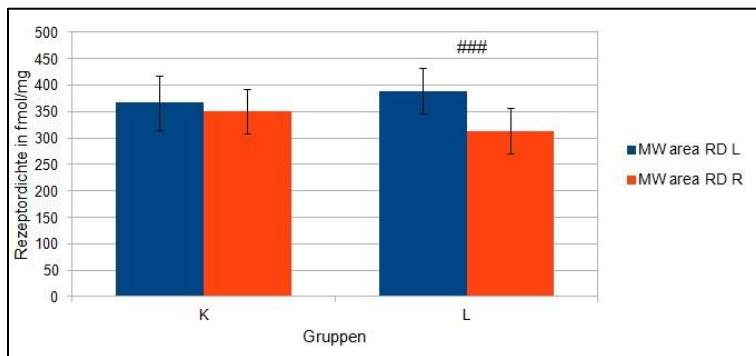


Diagramm 94: Darstellung der M_2 -RD von K und L in der SNc

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

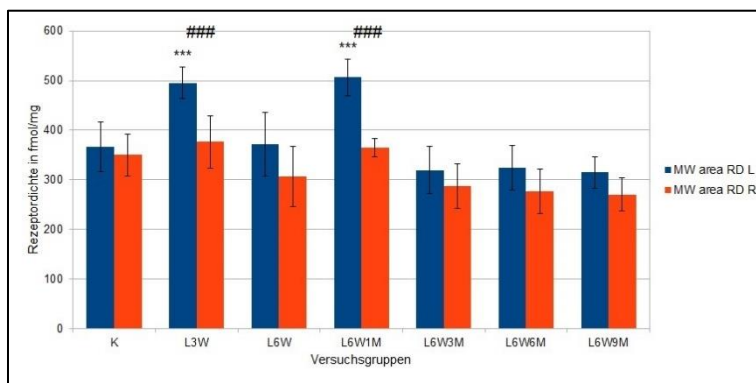


Diagramm 95: Darstellung der M_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit in der SNc

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

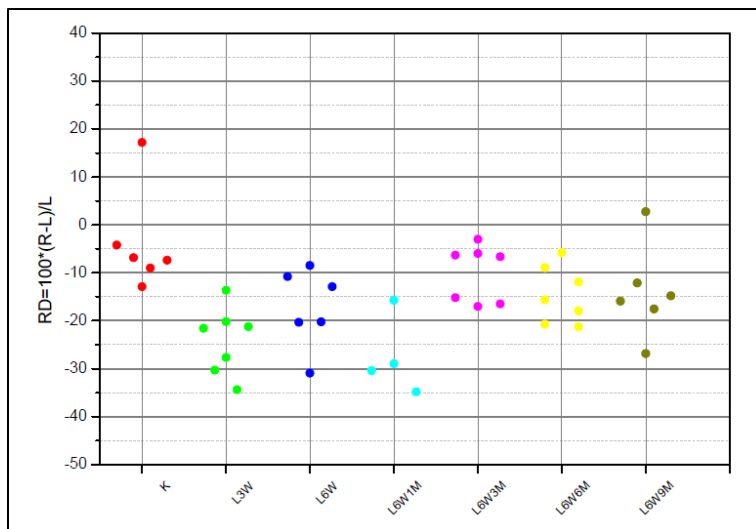


Diagramm 96: Darstellung der relativen M_2 -RD in der SNc

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.3 α_1 -Rezeptorantagonist – [3H]-Prazosin

6.3.1 Cingulärer Cortex

In **Diagramm 97** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_1 -RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 622 ± 40 fmol/mg Protein bzw. rechts von 607 ± 37 fmol/mg Protein und für L (n=40) links von 558 ± 47 fmol/mg Protein bzw. rechts von 622 ± 59 fmol/mg Protein. Nachweisbar ist eine signifikante Abnahme der α_1 -RD bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K links um 10% ($p \leq 0,05$). Interhemisphärisch ist keine relevante Änderung zu verzeichnen. Bei L ist interhemisphärisch eine hoch signifikante Änderung ($p \leq 0,001$) der RD um 12% auf der rechten Hemisphäre zu beobachten. In **Diagramm 98** wird die mittleren flächengewichteten α_1 -RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, welche die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres kennzeichnen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M), dargestellt. Bei L ist eine interhemisphärisch vorliegende kontinuierliche nicht signifikante rechtsseitige Erhöhung der RD bei gering schwankender SD zu betrachten. Als signifikante Änderung konnte bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K links L6W1M mit $p \leq 0,05$ ermittelt werden. Die Höhe der α_1 -RD schwankt in allen Gruppen links zwischen 516 fmol/mg Protein (L6W1M) und 603 fmol/mg Protein (L6W9M) und rechts zwischen 576 fmol/mg Protein (L6W1M) und 688 fmol/mg Protein (L6W9M). Mit zunehmender Überlebenszeit kann ein leichter Anstieg der α_1 -RD beidseits vermutet werden. Das **Diagramm 99** dient der Darstellung zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen im CG. K liegt nahe um die Nullachse, mit leichter Tendenz in den negativen Bereich. Die Werte für L befinden sich eindeutig verteilt im positiven Abschnitt. Lediglich ein Ausreißer in der Gruppe L6W3M liegt auf der Nulllinie. Mit zunehmender Überlebenszeit zeigt sich eine leicht positiver werdende Tendenz bei geringer Streuweite.

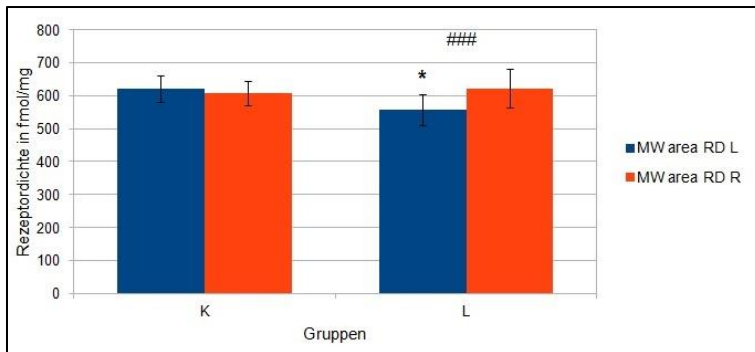


Diagramm 97: Darstellung der α_1 -RD von K und L im CG

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

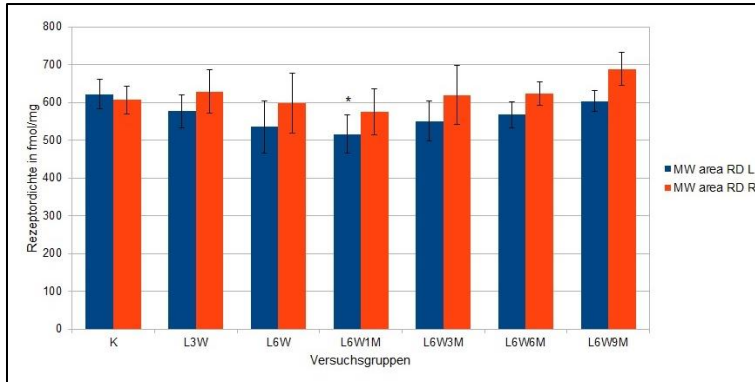


Diagramm 98: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CG

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$.

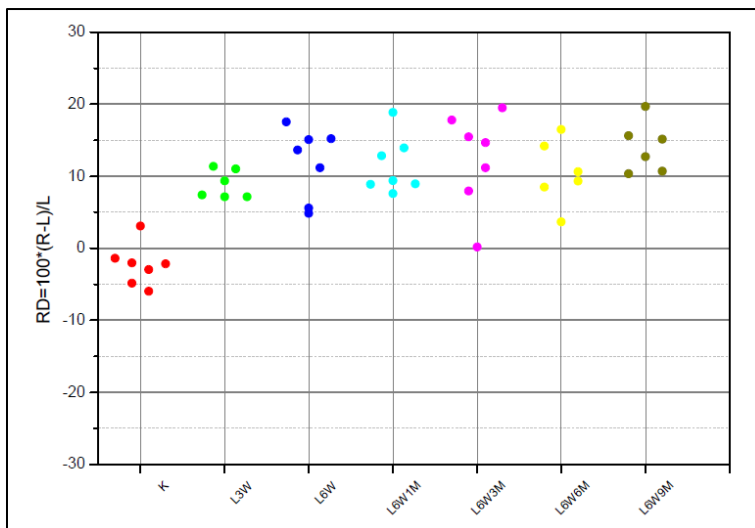


Diagramm 99: Darstellung der relativen α_1 -RD im CG

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.3.2 Motorischer Cortex

In **Diagramm 100** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_1 -RD zunächst nach Aufteilung der Tiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 615 ± 57 fmol/mg Protein bzw. rechts von 635 ± 49 fmol/mg Protein und für L (n=41) links von 577 ± 69 fmol/mg Protein bzw. rechts von 644 ± 79 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K sind beidseits keine relevanten Unterschiede zu erkennen. Bei L ist interhemisphärisch ein signifikanter Anstieg der α_1 -RD um 12% auf der rechten Hemisphäre zu beobachten. Um die mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, welche die Überlebenszeit des jeweiligen Tieres kennzeichnen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M), darzustellen, wird das **Diagramm 101** herangezogen. Bei L ist eine interhemisphä-

risch vorliegende kontinuierliche rechtsseitige Erhöhung der α_1 -RD, bei gering schwankender SD ohne Nachweis einer Signifikanz zu betrachten. Auch konnte keine signifikante Änderung bei der Testung der jeweiligen Seite von L gegen die jeweilige von K ermittelt werden. Die Höhe der RD schwankt in allen Gruppen links zwischen 531 fmol/mg Protein (L6W) und 635 fmol/mg Protein (L6W9M) und rechts zwischen 605 fmol/mg Protein (L6W) und 704 fmol/mg Protein (L6W6M). Das **Diagramm 102** dient der Darstellung zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen. Fünf von sieben Werten von K liegen knapp oberhalb der x-Achse. Die Werte von L befinden sich eindeutig verteilt im positiven Abschnitt. Lediglich ein Ausreißer der Gruppe L6W9M liegt unterhalb der Nulllinie. Mit zunehmender Überlebenszeit zeigt sich neben einer leicht positiver werdenden Tendenz auch eine geringe Zunahme der Streuung.

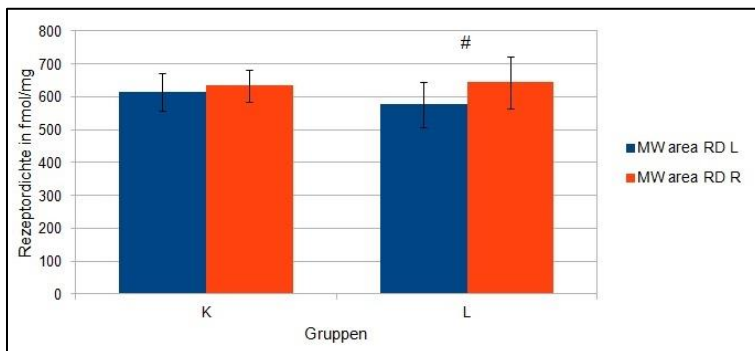


Diagramm 100: Darstellung der α_1 -RD von K und L im M

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = \#$.

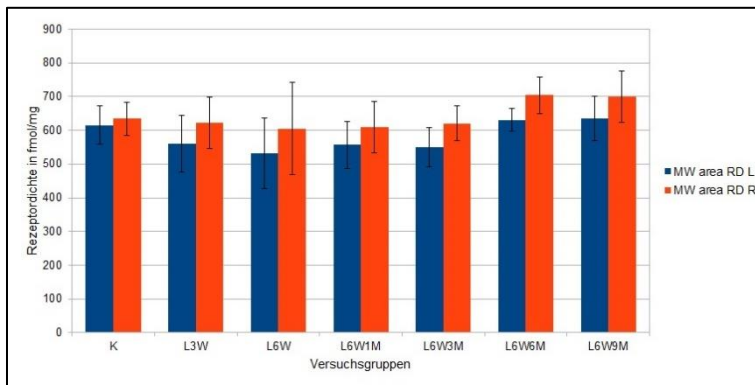


Diagramm 101: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im M

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

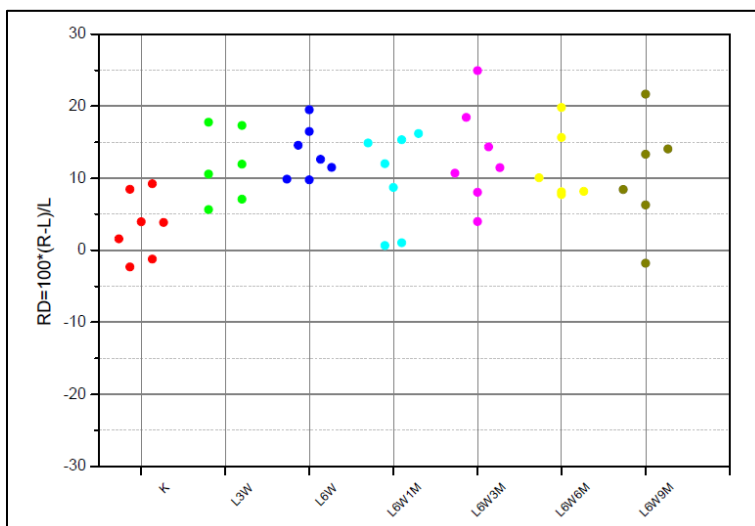


Diagramm 102: Darstellung der relativen α_1 -RD im M

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.3.3 Somatosensorischer Cortex

In **Diagramm 103** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_1 -RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 472 ± 31 fmol/mg Protein bzw. rechts von 498 ± 25 fmol/mg Protein und für L (n=41) links von 444 ± 25 fmol/mg Protein bzw. rechts von 503 ± 37 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K sind beidseits keine relevanten Unterschiede zu erkennen. Bei L ist interhemisphärisch ein signifikanter Anstieg der RD um 13% auf der rechten Hemisphäre zu beobachten. In **Diagramm 104** wird die mittleren flächengewichteten α_1 -RD nach Aufteilung der läsierten Tiere in sechs Untergruppen, welche die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres kennzeichnen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M), dargestellt. Bei L ist eine interhemisphärisch vorliegende kontinuierliche rechtsseitige Erhöhung der RD bei gering schwankender SD mit Nachweis einer Signifikanz in den Gruppen L3W ($p \leq 0,05$) und L6W ($p \leq 0,01$) zu betrachten. Bei der Testung der Seiten von L gegen die jeweilige von K konnte keine signifikante Änderung ermittelt werden. Die Höhe der α_1 -RD schwankt in allen Gruppen links zwischen 410 fmol/mg Protein (L6W) und 489 fmol/mg Protein (L6W9M) und rechts zwischen 456 fmol/mg Protein (L6W1M) und 558 fmol/mg Protein (L6W9M). Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen dient das **Diagramm 105**. K liegt leicht oberhalb der Nulllinie im positiven Bereich. Auch die Werte von L3W, L6W, L6W3M und L6W9M befinden sich oberhalb der Nulllinie. Sechs von sieben Werten bei L6W1M und vier von sechs Werten bei L6W6M liegen ebenfalls im positiven Bereich und bestärken die Tendenz einer rechtsseitig höheren RD bei generell geringer Streuweite.

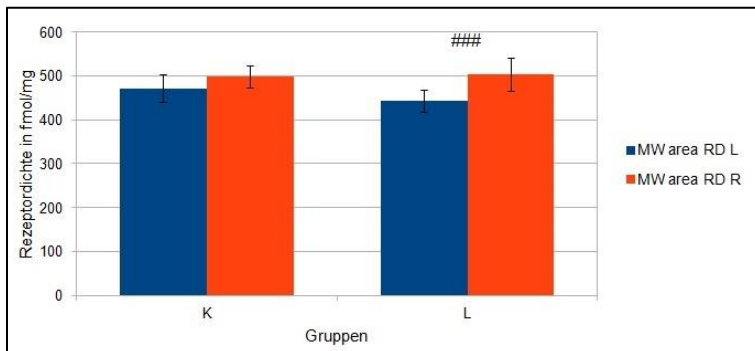


Diagramm 103: Darstellung der α_1 -RD von K und L im S

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

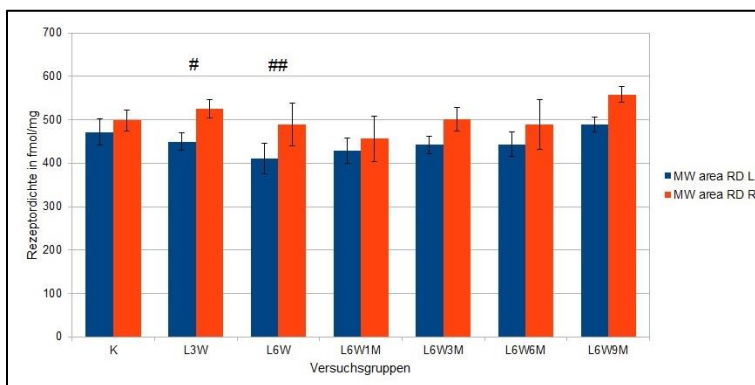


Diagramm 104: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im S

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = \#$, $p \leq 0,01 = ##$.

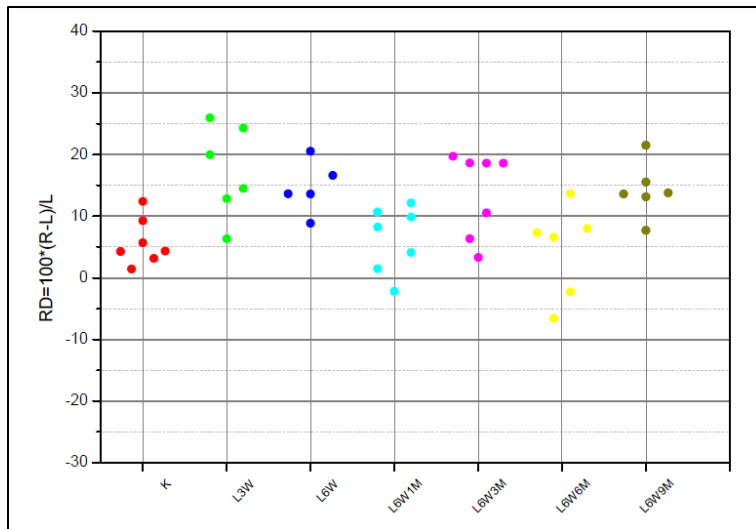


Diagramm 105: Darstellung der relativen α_1 -RD im S

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.3.4 Striatum

In **Diagramm 106** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_1 -RD im CPu zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 203 ± 14 fmol/mg Protein bzw. rechts von 200 ± 14 fmol/mg Protein und für L (n=41) links von 198 ± 18 fmol/mg Protein bzw. rechts von 204 ± 18 fmol/mg Protein. Sowohl bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K als auch interhemisphärisch sind keine signifikanten Unterschiede zu erkennen.

Diagramm 107 dient der Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M) die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen. Während in den Gruppen L3W, L6W, L6W1M und L6W3M interhemisphärisch keine Differenzen vorliegen, ist bei L6W6M und L6W9M eine leichte, nicht als signifikant zu kennzeichnende rechtsseitige Erhöhung der α_1 -RD sichtbar. Als signifikante Änderung konnte bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Hemisphäre von K rechts bei L6W9M mit $p \leq 0,05$ ermittelt werden. Die Höhe der α_1 -RD schwankt bei allen Versuchsgruppen links zwischen 171 fmol/mg Protein (L6W) und 224 fmol/mg Protein (L6W9M) und rechts zwischen 170 fmol/mg Protein (L6W) und 239 fmol/mg Protein (L6W9M). Das **Diagramm 108** dient der Darstellung zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen. K, wie auch die Gruppen L3W, L6W, L6W1M und L6W3M liegen homogen schwankend um die Nullachse herum, ohne erkennbare Seitendifferenz. Nahezu alle Werte der Gruppen L3W6M und L3W9M liegen im positiven Abschnitt. Mit zunehmender Überlebenszeit zeigt sich somit eine leicht positiver werdende Tendenz.

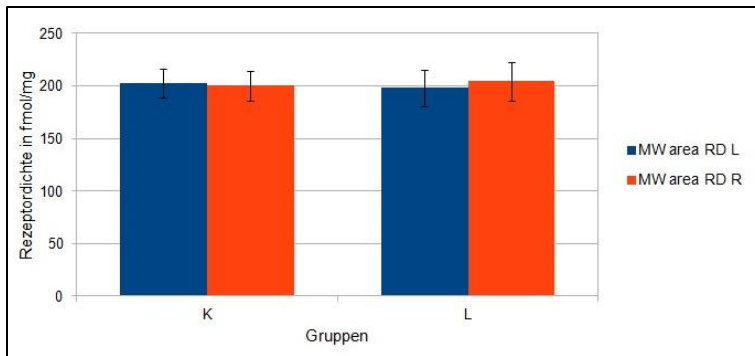


Diagramm 106: Darstellung der α_1 -RD von K und L im CPU

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

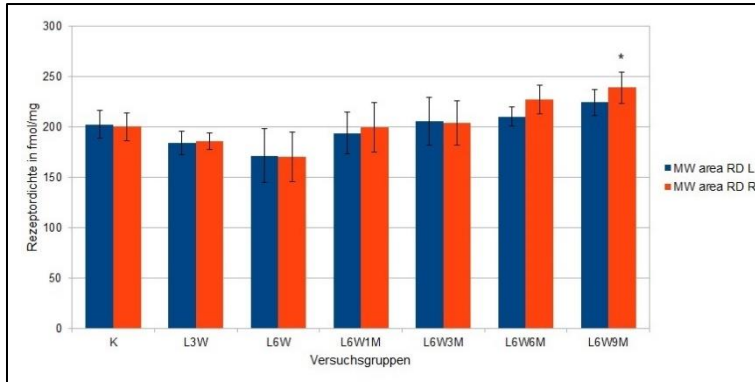


Diagramm 107: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CPU

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$.

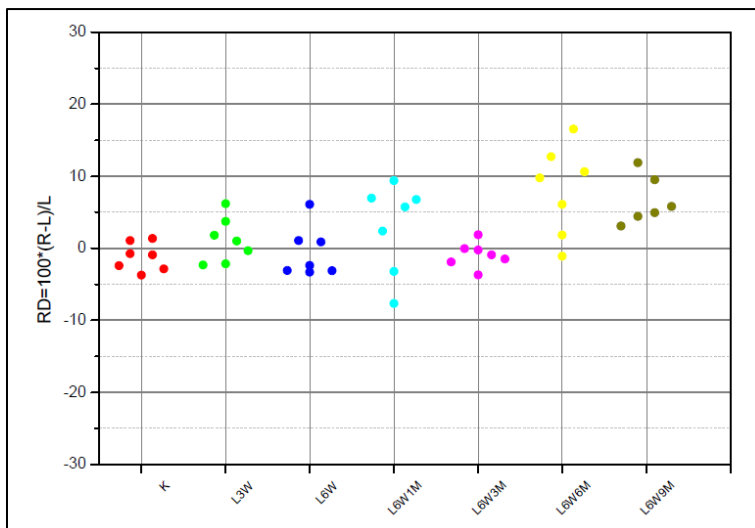


Diagramm 108: Darstellung der relativen α_1 -RD im CPU

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.3.5 Nucleus accumbens

In **Diagramm 109** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_1 -RD zunächst nach Aufteilung der Tiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine α_1 -RD für die Kontrolltiere ($n=7$) links von 292 ± 21 fmol/mg Protein bzw. rechts von 289 ± 29 fmol/mg Protein und für L ($n=37$) links von 309 ± 29 fmol/mg Protein bzw. rechts von 326 ± 38 fmol/mg Protein. Beidseits gleichmäßig ist ein minimaler nicht signifikanter Anstieg der RD bei L gegenüber K links um etwa 6% und rechts um 13% zu betrachten. Interhemisphärisch besteht rechts eine um 7% höhere nicht signifikante Änderung. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M) welche kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Tieres stehen, dient das **Diagramm 110**. Während bei L6W und L6W3M interhemisphärisch keine Seitendifferenzen

vorliegen, ist bei L3W, L6W1M, L6W6M und L6W9M eine leichte, nicht als signifikant charakterisierte rechtsseitige Erhöhung der RD erkennbar. Bei der Testung der Seiten von L gegen die jeweilige der von K konnte rechts bei L6W9M eine hoch signifikante Änderung ($p \leq 0,001$) ermittelt werden. Ebenfalls sichtbar ist eine etwas größer werdende interhemisphärische Differenz. Generell schwankt die Höhe der α_1 -RD links zwischen 284 fmol/mg Protein (L6W) und 351 fmol/mg Protein (L6W9M) und rechts zwischen 285 fmol/mg Protein (L6W) und 401 fmol/mg Protein (L6W9M). Zur Darstellung der Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen im AcB dient das **Diagramm 111**. K, wie auch die Werte der Gruppen L6W und L6W3M liegen nahe an der Nulllinie ohne erkennbare Seitendifferenz schwankend. Bei L3W, L6W1M, L6W6M und L6W9M liegen die meisten gemessenen Werte leicht im positiven Abschnitt.

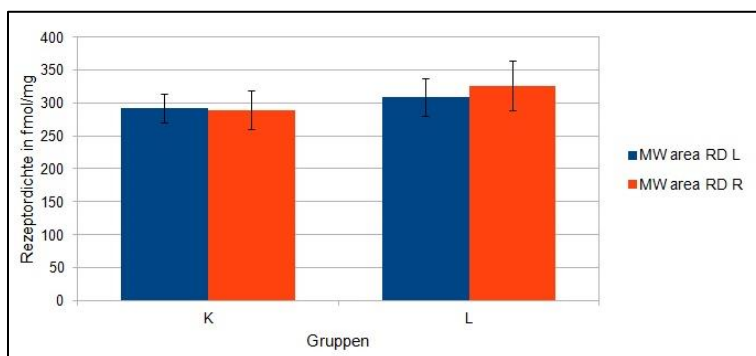


Diagramm 109: Darstellung der α_1 -RD von K und L im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

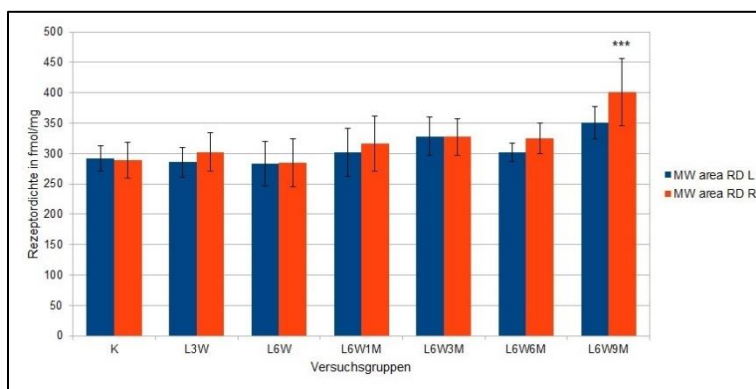


Diagramm 110: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$.

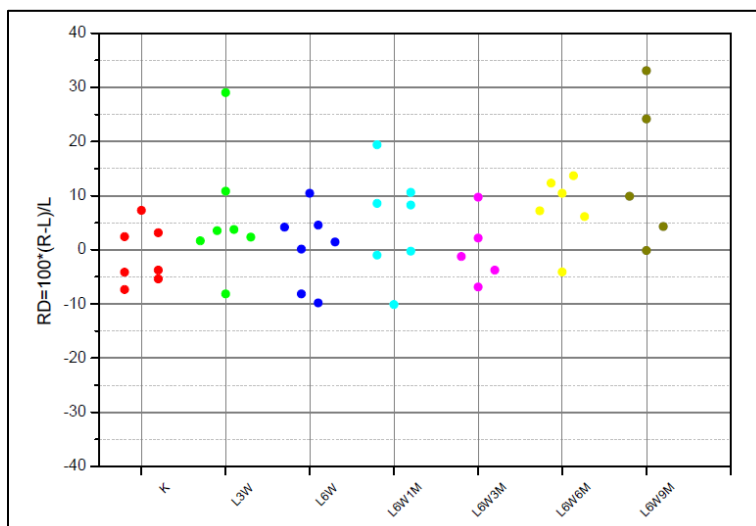


Diagramm 111: Darstellung der relativen α_1 -RD im AcB

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.3.6 Globus pallidus

In **Diagramm 112** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_1 -RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 119 ± 8 fmol/mg Protein bzw. rechts von 119 ± 8 fmol/mg Protein und für L (n=37) links von 107 ± 17 fmol/mg Protein bzw. rechts von 110 ± 16 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Hemisphäre von K ist beidseits eine nicht signifikante Abnahme der RD von 8-10% zu erkennen. Interhemisphärisch sind keine relevanten Änderungen zu erkennen. Um die mittlere flächengewichtete RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Tieres (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M) sind, darzustellen, wird **Diagramm 113** herangezogen. Es zeigt sich nach Läsion eine homogene Verteilung mit geringer SD. Die Höhe der RD bei L liegt beidseits leicht unter der α_1 -RD von K und schwankt links zwischen 94 fmol/mg Protein (L6W3M) und 116 fmol/mg Protein (L6W1M) und rechts zwischen 94 fmol/mg Protein (L6W3M) und 121 fmol/mg Protein (L6W1M). Sowohl interhemisphärisch als auch im direkten Vergleich beider Hemisphären von L zu der jeweiligen von K besteht eine signifikante Änderung. Um die Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen beurteilen zu können, wird **Diagramm 114** herangezogen. Für die Werte von K zeigt sich keine Seitendifferenz, da alle auf Höhe der Nulllinie liegen. Die meisten Werte der Gruppen L3W, L6W, L6W1M und L6W6M liegen oberhalb der Nulllinie. Bei L6W3M und L6W9M zeigt sich bei um die x-Achse ausgeglichene Schwankung keine eindeutige Seitendifferenz. Generell liegt eine von maximal -20% bis +30% mäßig große Streuweite aller Werte vor.

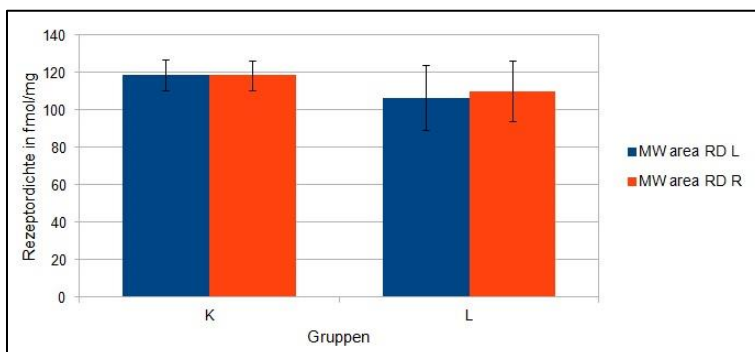


Diagramm 112: Darstellung der α_1 -RD von K und L im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

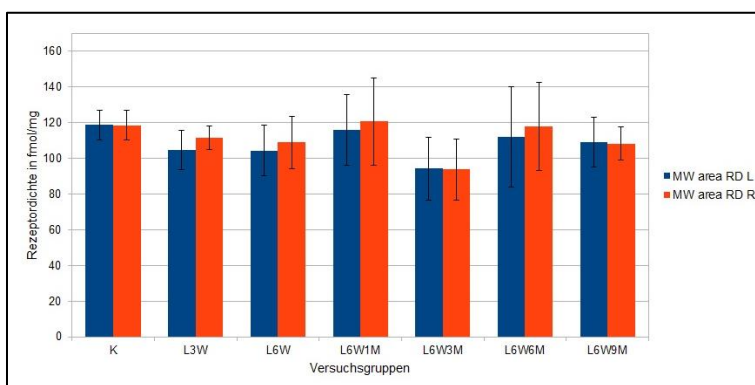


Diagramm 113: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

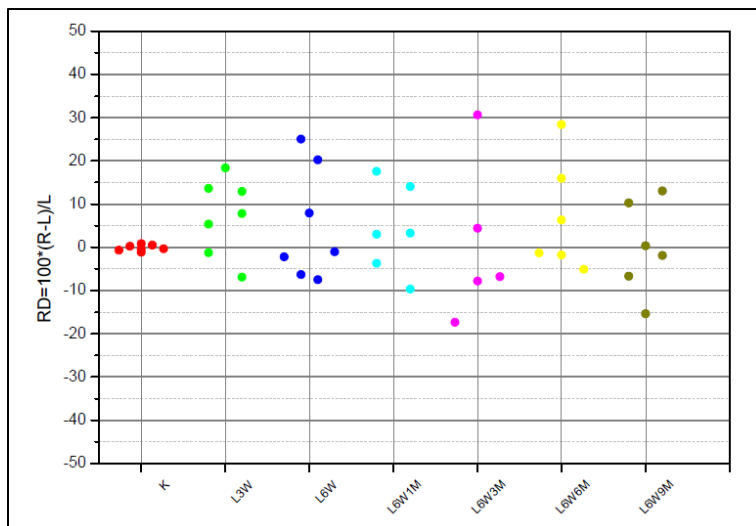


Diagramm 114: Darstellung der relativen α_1 -RD im GP

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.3.7 CA1 des Hippocampus

In **Diagramm 115** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_1 -RD in der CA1-Region des Hippocampus zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 370 ± 19 fmol/mg Protein bzw. rechts von 371 ± 13 fmol/mg Protein und für L (n=41) links von 363 ± 30 fmol/mg Protein bzw. rechts von 404 ± 29 fmol/mg Protein. Während bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige von K ist links kein Unterschied zu erkennen ist, steigt rechts nicht signifikant die α_1 -RD minimal um 9%. Bei L ist interhemisphärisch eine gering signifikante rechtsseitig höhere RD um 11% ($p \leq 0,05$) zu beobachten. In **Diagramm 116** wird die mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, welche die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres kennzeichnen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M), dargestellt. Bei L ist eine interhemisphärisch vorliegende kontinuierliche rechtsseitige Erhöhung der α_1 -RD bei gering schwankender SD ohne signifikante Änderung zu betrachten. Als signifikante Änderung konnte bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K rechts L6W9M mit $p \leq 0,01$ ermittelt werden. Die Höhe der RD schwankt bei allen Versuchsgruppen links zwischen 330 fmol/mg Protein (L6W) und 396 fmol/mg Protein (L6W9M) und rechts zwischen 369 fmol/mg Protein (L6W3M) und 437 fmol/mg Protein (L6W9M). Um die Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen beurteilen zu können, wird **Diagramm 117** herangezogen. Die Werte von K liegen homogen in Nähe der Nulllinie. Alle Werte bei den Gruppen L3W, L6W, L6W3M, L6W6M und L6W9M befinden sich mäßig schwankend (+2% bis +37%) im positiven Abschnitt. Lediglich bei L6W1M liegt ein Ausreißer minimal unterhalb der x-Achse.

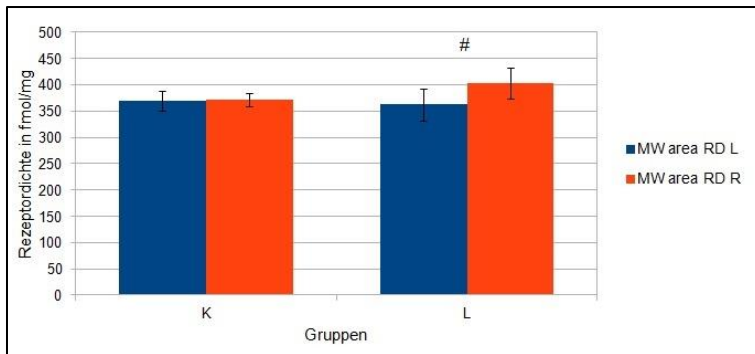


Diagramm 115: Darstellung der α_1 -RD von K und L in der CA1-Region

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = \#$.

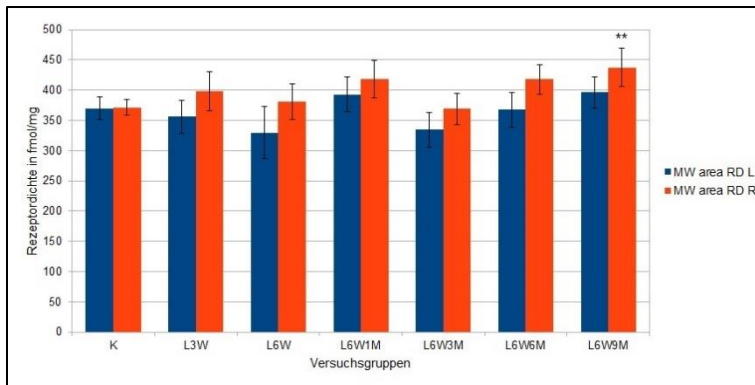


Diagramm 116: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit in der CA1-Region

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$.

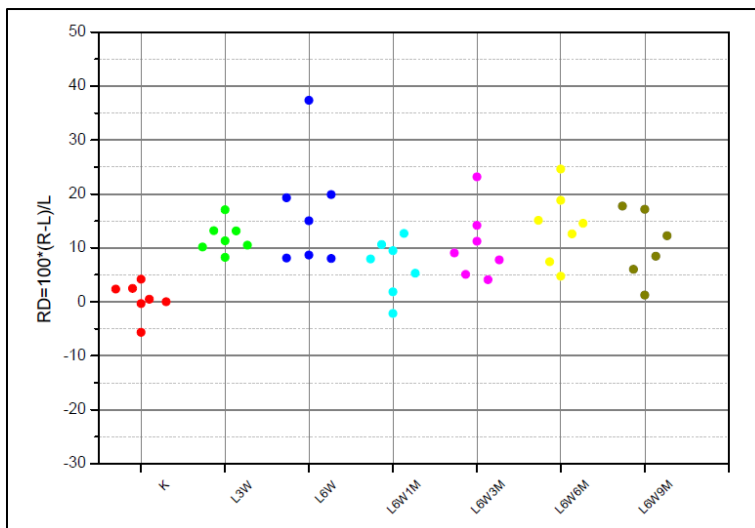


Diagramm 117: Darstellung der relativen α_1 -RD in der CA1-Region

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.3.8 Gyrus dentatus

In **Diagramm 118** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_1 -RD zunächst nach Aufteilung der Tiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=7$) links von 427 ± 26 fmol/mg Protein bzw. rechts von 435 ± 27 fmol/mg Protein und für L ($n=39$) links von 400 ± 32 fmol/mg Protein bzw. rechts von 425 ± 33 fmol/mg Protein. Während bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K ist rechts kaum ein Unterschied zu erkennen ist, sinkt links die RD nicht signifikant minimal um 6%. Bei L ist interhemisphärisch eine gering signifikante rechtsseitig höhere RD um 6% ($p \leq 0,05$) zu beobachten. In **Diagramm 119** wird die mittleren flächengewichteten α_1 -RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, welche die Überlebenszeit des jeweiligen Tieres kennzeichnen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M), dargestellt. In allen läsierten Gruppen bis auf L6W3M (hier keine

Seitendifferenz) ist eine interhemisphärisch vorliegende zum Teil nur leichte rechtsseitige Erhöhung der RD, bei gering schwankender SD ohne Signifikanznachweis zu betrachten. Auch konnte bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K keine signifikante Änderung ermittelt werden. Die Höhe der RD schwankt bei allen Gruppen links zwischen 366 fmol/mg Protein (L6W) und 426 fmol/mg Protein (L6W1M, L6W9M) und rechts zwischen 388 fmol/mg Protein (L6W3M) und 457 fmol/mg Protein (L6W9M). Um die Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen beurteilen zu können, wird **Diagramm 120** herangezogen. K liegt auf bzw. leicht oberhalb der Nulllinie. Alle Werte von L3W, L6W, L6W1M, L6W6M und L6W9M liegen im positiven Abschnitt. Lediglich bei L6W3M existieren zwei Ausreißer in den negativen Bereich. Generell zeigt sich bei längerer Überlebenszeit eine etwas positiver werdende Tendenz und somit eine leicht höhere α_1 -RD rechts.

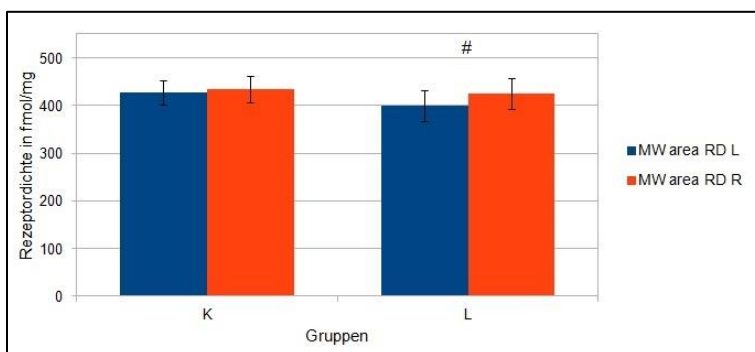


Diagramm 118: Darstellung der α_1 -RD von K und L im DG

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = \#$.

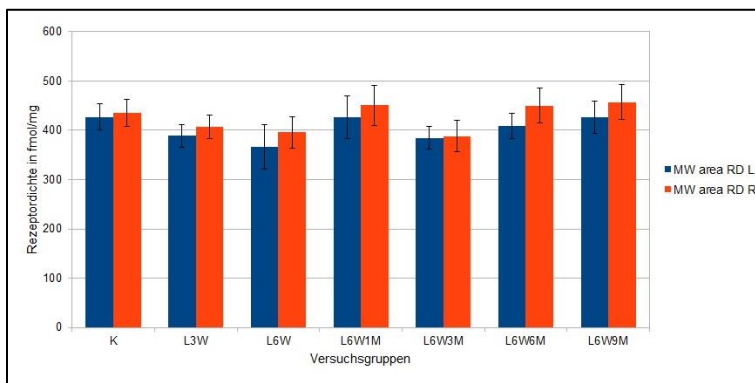


Diagramm 119: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im DG

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

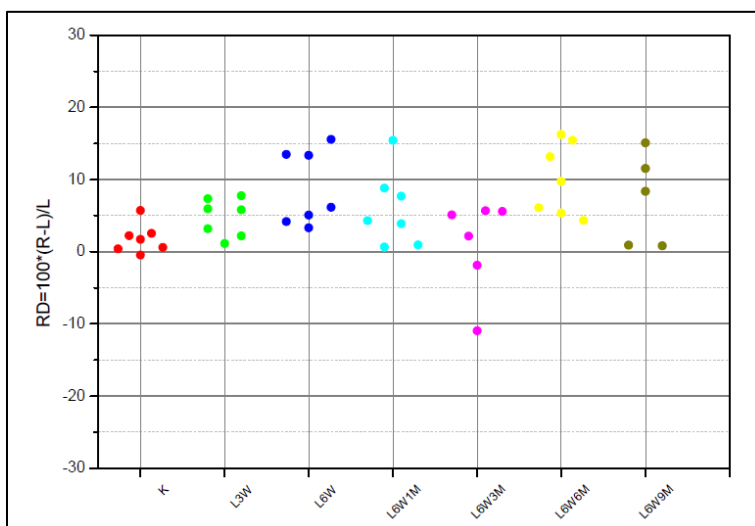


Diagramm 120: Darstellung der relativen α_1 -RD im DG

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.3.9 Substantia nigra pars compacta

In **Diagramm 121** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_1 -RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 338 ± 41 fmol/mg Protein bzw. rechts von 336 ± 39 fmol/mg Protein und für L (n=31) links von 274 ± 27 fmol/mg Protein bzw. rechts von 157 ± 24 fmol/mg Protein. Nachweisbar ist eine hoch signifikante Abnahme der RD ($p \leq 0,001$) bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K links um 19% und rechts um 53%. Bei L ist interhemisphärisch ein massives hoch signifikantes Absinken der α_1 -RD um 43% ($p \leq 0,001$) in der rechten SNc zu beobachten. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M), die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen, dient das **Diagramm 122**. Die Höhe der RD bei L schwankt gleichmäßig bei geringer SD links zwischen 260 fmol/mg Protein (L6W6M) und 284 fmol/mg Protein (L6W1M, L6W3M) und rechts zwischen 143 fmol/mg Protein (L6W1M) und 166 fmol/mg Protein (L6W6M). Interhemisphärisch ist in nahezu allen läsionierten Gruppen ein hoch signifikantes Absinken der RD ($p \leq 0,001$) rechtsseitig nachweisbar. Lediglich die Gruppe L6W1M konnte aufgrund von nur einem verwertbaren Messwert der statistischen Auswertung nicht unterzogen werden. Hier liegt aber auch eine eindeutige rechtsseitige um etwa 50% geringere α_1 -RD vor. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Hemisphäre von K wurden Signifikanzen links bei L3W bzw. L6W9M mit $p \leq 0,05$, bei L6W6M mit $p \leq 0,01$ und rechts bei L3W, L6W, L6W3M, L6W6M bzw. L6W9M mit $p \leq 0,001$ ermittelt. Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen wird das **Diagramm 123** herangezogen. Während die Werte für K homogen am Nullwert verteilt sind, befinden sich in allen nachfolgenden Versuchsgruppen die Werte gleichmäßig deutlich im negativen Bereich. Die gemessenen Werte von L schwanken mäßig zwischen -25% und -60%.

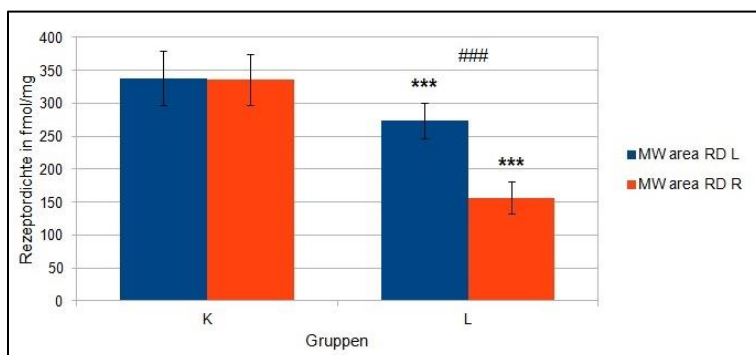


Diagramm 121: Darstellung der α_1 -RD von K und L in der SNc

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ####$.

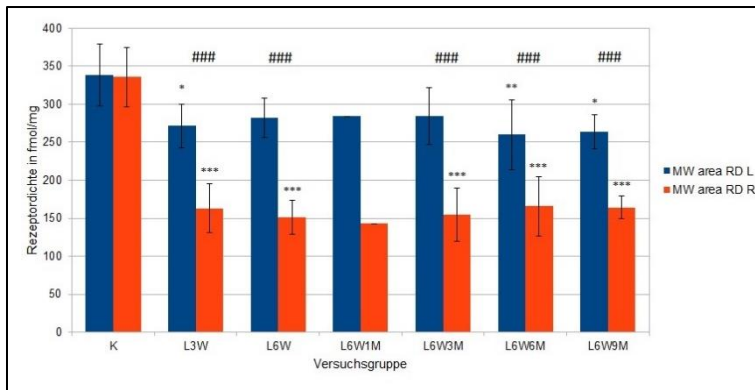


Diagramm 122: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit in der SNc

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

Die Gruppe L6W1M wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

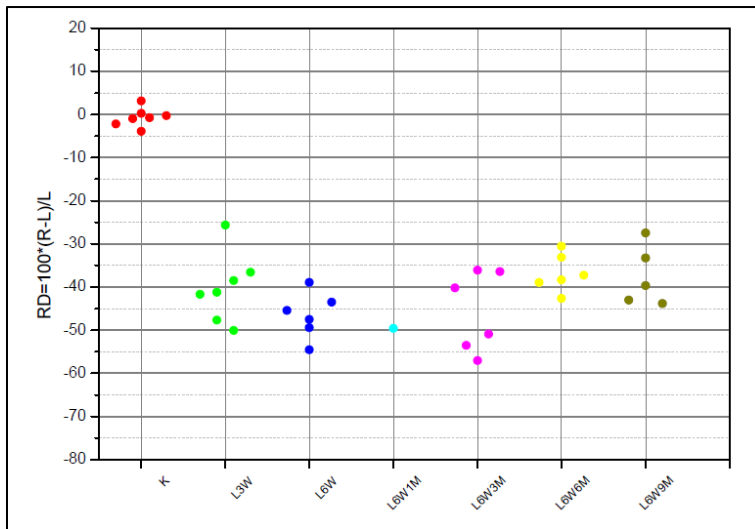


Diagramm 123: Darstellung der relativen α_1 -RD in der SNc

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.3.10 Nucleus subthalamicus

In **Diagramm 124** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_1 -RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=4$) links von 420 ± 77 fmol/mg Protein bzw. rechts von 396 ± 55 fmol/mg Protein und für L ($n=32$) links von 386 ± 49 fmol/mg Protein bzw. rechts von 368 ± 55 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K ist beidseits eine nicht signifikante Abnahme der RD um 7-10% zu erkennen. Auch interhemisphärisch sind keine signifikanten Änderungen trotz einer in beiden Versuchsgruppen leichten rechtsseitig abnehmenden RD zu erkennen. **Diagramm 125** dient der Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in die sechs Untergruppen, die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Tieres stehen: L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M. Während in den Gruppen L3W, L6W, L6W1M und L6W9M eine zum Teil nur leichte rechts verminderte α_1 -RD zu erkennen ist, ist diese bei L6W1M wiederum leicht erhöht. Bei L6W6M besteht nahezu keine Seitendifferenz. Die Höhe der α_1 -RD liegt bei mäßig großer SD links zwischen 338 fmol/mg Protein (L3W) und 418 fmol/mg Protein (L6W1M) und rechts zwischen 323 fmol/mg Protein (L6W) und 412 fmol/mg Protein (L6W6M). Interhemisphärisch, als auch bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. Um die Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der

rRD der einzelnen Versuchsgruppen im STh beurteilen zu können, wird **Diagramm 126** herangezogen. Es zeigt sich ein sehr diffuses Bild mit einer von ca. -40% bis +35% reichenden großen Streuweite für L ohne eindeutig erkennbare Tendenz bezüglich einer Seitendifferenz. Die drei Werte von K liegen nur leicht schwankend an der Nulllinie. Während bei L3W, L6W1M und L6W6M nahezu alle Werte im positiven Abschnitt liegen, befinden sich die der Versuchsgruppen L6W und L6W9M fast ausschließlich im negativen Bereich. Bei L6W3M liegen zwei Werte leicht oberhalb und zwei deutlich unterhalb der x-Achse.

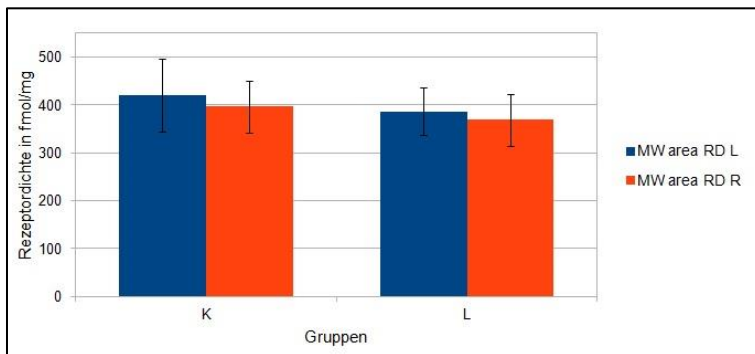


Diagramm 124: Darstellung der α_1 -RD von K und L im STh

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

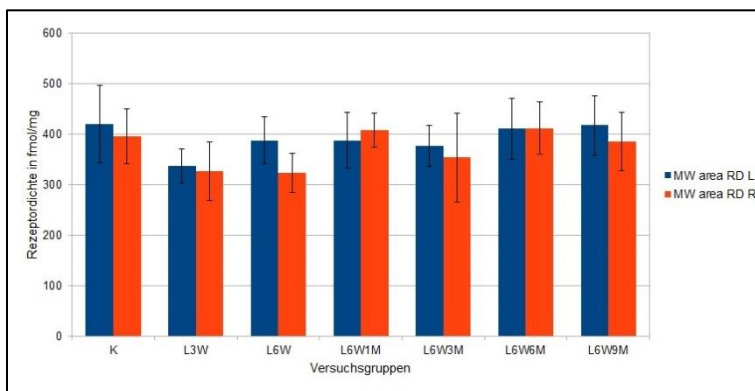


Diagramm 125: Darstellung der α_1 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im STh

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

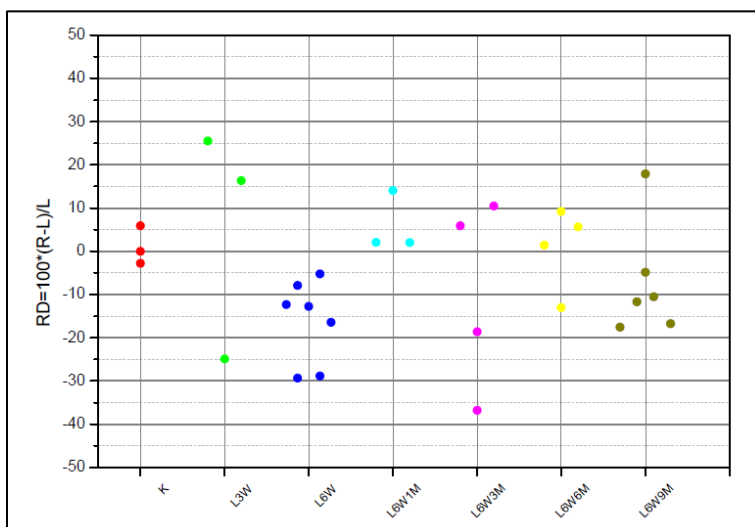


Diagramm 126: Darstellung der relativen α_1 -RD im STh

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn rRD = 0 besteht keine Seitendifferenz. Bei rRD > 0 liegt rechts- und bei rRD < 0 linksseitig eine höhere RD vor.

6.4 α_2 -Rezeptoragonist – [3 H]-UK 14,304

6.4.1 Cingulärer Cortex

In **Diagramm 127** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_2 -RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K

(n=7) links von 733 ± 81 fmol/mg Protein bzw. rechts von 726 ± 73 fmol/mg Protein und für L (n=38) links von 732 ± 82 fmol/mg Protein bzw. rechts von 833 ± 77 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K kommt es bei gleichbleibender RD links zu einer nicht signifikanten rechtsseitigen Zunahme um 15%. Bei L liegt interhemisphärisch ein hoch signifikanter rechtsseitiger Anstieg der α_2 -RD um 14% ($p \leq 0,001$) vor. In **Diagramm 128** wird die mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, welche die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres kennzeichnen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M), dargestellt. In allen läsierten Gruppen ist eine interhemisphärisch vorliegende kontinuierliche rechtsseitige Erhöhung der RD bei gering schwankender SD ohne Nachweis einer Signifikanz zu betrachten. Generell ist die α_2 -RD bei L3W und L6W beidseits im Vergleich zu den nachfolgenden Versuchsgruppen etwas höher. Als signifikante Änderung konnte bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K rechts bei L3W und L6W mit $p \leq 0,001$ ermittelt werden. Die Höhe der RD schwankt bei allen Gruppen links zwischen 622 fmol/mg Protein (L6W1M) und 841 fmol/mg Protein (L6W) und rechts zwischen 718 fmol/mg Protein (L6W1M) und 950 fmol/mg Protein (L6W). Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen dient das **Diagramm 129**. Während die Werte für K homogen am Nullwert verteilt sind, befinden sich die Werte in allen nachfolgenden Gruppen gleichmäßig deutlich im positiven Bereich. Die Werte von L schwanken mäßig zwischen +5% und +30%.

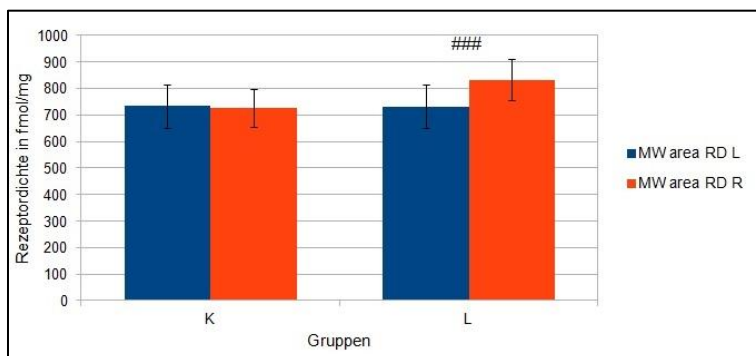


Diagramm 127: Darstellung der α_2 -RD von K und L im CG

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

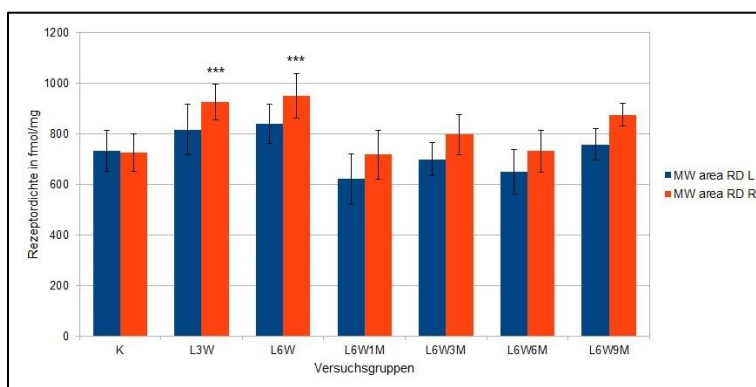


Diagramm 128: Darstellung der α_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CG

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$.

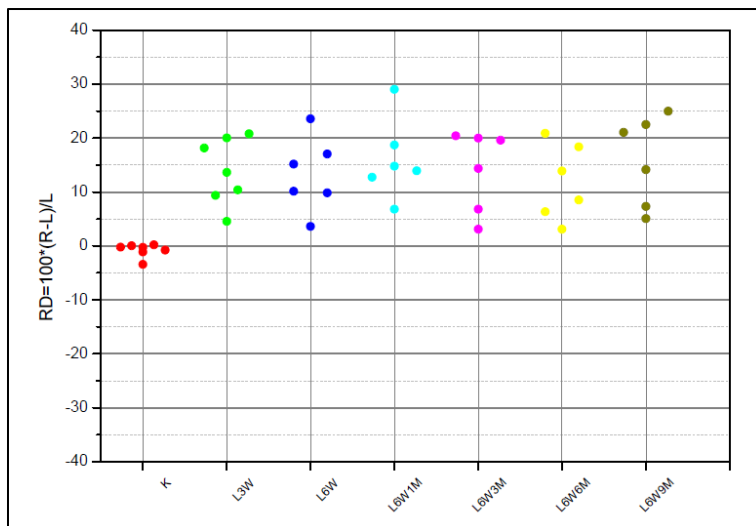


Diagramm 129: Darstellung der relativen α_2 -RD im CG

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.4.2 Motorischer Cortex

In **Diagramm 130** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_2 -RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=7$) links von 730 ± 75 fmol/mg Protein bzw. rechts von 731 ± 67 fmol/mg Protein und für L ($n=39$) links von 671 ± 73 fmol/mg Protein bzw. rechts von 786 ± 81 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K kommt es nicht signifikant links zu einer Abnahme und rechts zu einer Zunahme der RD um 8%. Bei L liegt interhemisphärisch ein hoch signifikanter rechtsseitiger Anstieg der RD um 17% vor. In **Diagramm 131** wird die mittleren flächengewichteten α_2 -RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, welche die Überlebenszeit des jeweiligen Tieres kennzeichnen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M), dargestellt. Bei L ist eine interhemisphärisch vorliegende kontinuierliche rechtsseitige Erhöhung der RD. Generell ist in den Gruppen L3W und L6W die α_2 -RD beidseits im Vergleich zu den nachfolgenden Gruppen etwas höher. Als signifikante Veränderung konnte bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K rechts bei L6W mit $p \leq 0,05$ ermittelt werden. Die Höhe der RD schwankt bei L links zwischen 583 fmol/mg Protein (L6W3M) und 771 fmol/mg Protein (L6W) und rechts zwischen 684 fmol/mg Protein (L6W6M) und 903 fmol/mg Protein (L6W). Das **Diagramm 132** dient zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen. Während die Werte für K homogen um den Nullpunkt schwanken, befinden sich in allen nachfolgenden Gruppen die Werte gleichmäßig deutlich (mit ein paar Ausreißern auf der Nulllinie) im positiven Bereich. Die Werte von L schwanken bei einer leicht positiver werdenden Tendenz mäßig zwischen 0% und +40%.

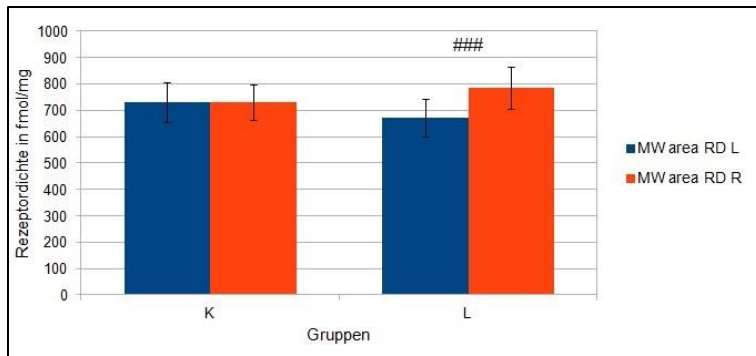


Diagramm 130: Darstellung der α_2 -RD von K und L im M

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

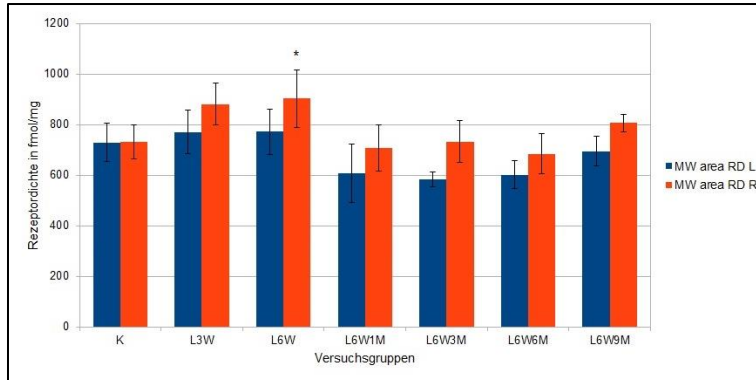


Diagramm 131: Darstellung der α_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im M

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$.

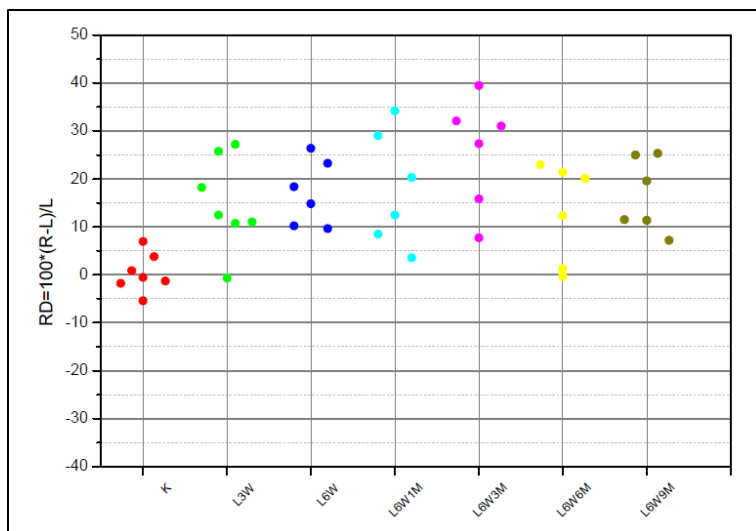


Diagramm 132: Darstellung der relativen α_2 -RD im M

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.4.3 Somatosensorischer Cortex

In **Diagramm 133** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_2 -RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 745 ± 81 fmol/mg Protein bzw. rechts von 809 ± 73 fmol/mg Protein und für L (n=38) links von 691 ± 69 fmol/mg Protein bzw. rechts von 708 ± 77 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K liegt eine geringe nicht signifikante Abnahme der α_2 -RD links um 7% und rechts um 13% vor. Interhemisphärisch konnten, obwohl bei K/ L rechtsseitig eine um 9%/ 3% höhere RD vorliegt, keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden. In **Diagramm 134** wird die mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, welche die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres kennzeichnen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M,

L6W6M und L6W9M), dargestellt. Interhemisphärisch zeigt sich bei geringer SD ein leicht diffuses Bild, welches durch keine signifikante Änderung charakterisiert wird. Während in den Gruppen L3W, L6W bzw. L6W3M rechtsseitig eine höhere α_2 -RD vorliegt, verhält sich das bei L6W1M bzw. L6W6M reziprok. Bei L6W9M ist keine Seitendifferenz zu erkennen. Als signifikante Änderung konnte bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K rechts bei L6W3M mit $p \leq 0,001$ und bei L6W1M bzw. L6W6M mit $p \leq 0,001$ ermittelt werden. Die Höhe der RD schwankt bei allen Gruppen relativ homogen links zwischen 593 fmol/mg Protein (L6W3M) und 780 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 595 fmol/mg Protein (L6W1M) und 831 fmol/mg Protein (L3W). Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen wird das **Diagramm 135** herangezogen. Die Werte von K liegen um +10% schwankend im positiven Bereich. Ähnlich sind auch die Werte der Versuchsgruppen L3W, L6W und L6W3M im positiven Abschnitt angesiedelt. Die meisten Werte der Gruppen L6W1M und L6W6M befinden sich unterhalb der Nulllinie und bedingen somit eine rechtsseitig geringere α_2 -RD, während die der Gruppe L6W9M ohne erkennbare Seitendifferenz nahezu homogen um die x-Achse schwanken. Generell zeigt sich bei längerer Überlebenszeit bei geringfügig zunehmender Streuweite eine leicht negativer werdende Tendenz.

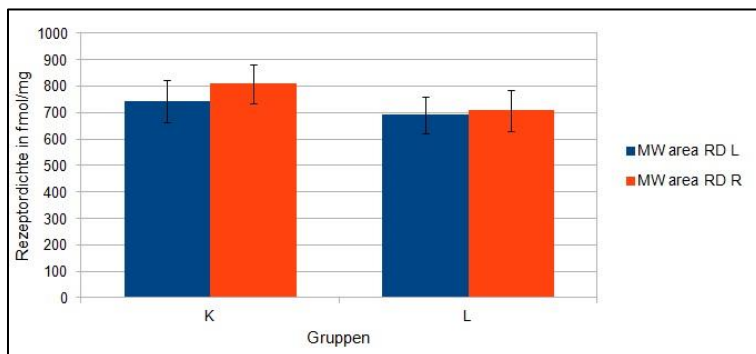


Diagramm 133: Darstellung der α_2 -RD von K und L im S

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

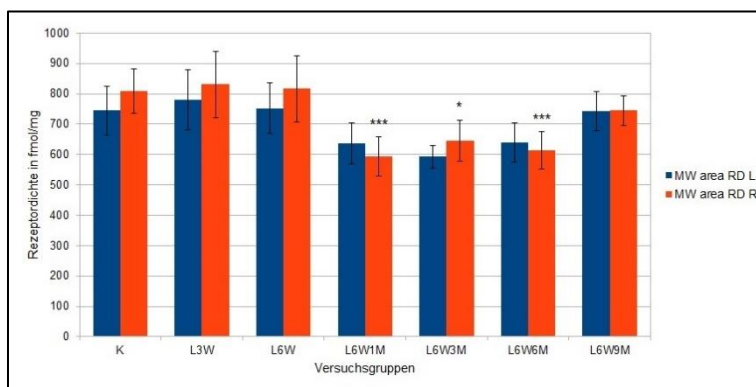


Diagramm 134: Darstellung der α_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im S

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,001 = ***$.

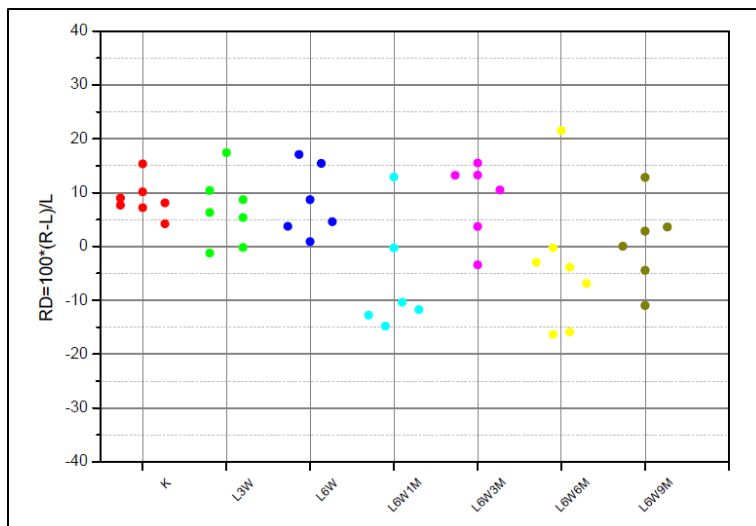


Diagramm 135: Darstellung der relativen α_2 -RD im S

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.4.4 Striatum

In **Diagramm 136** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_2 -RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=7$) links von 533 ± 83 fmol/mg Protein bzw. rechts von 558 ± 70 fmol/mg Protein und für L ($n=38$) links von 486 ± 66 fmol/mg Protein bzw. rechts von 559 ± 77 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K kommt es ohne Signifikanznachweis bei nahezu gleichbleibender RD rechts, links zu einer minimalen Abnahme um 9%. Bei L liegt interhemisphärisch ein rechtsseitiger Anstieg der RD um 15% mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,01$ vor. Um die mittleren flächengewichteten α_2 -RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, welche die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres kennzeichnen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M), darzustellen, wird das **Diagramm 137** herangezogen. Die Höhe der RD schwankt in allen Gruppen links zwischen 397 fmol/mg Protein (L6W3M) und 585 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 428 fmol/mg Protein (L6W1M) und 702 fmol/mg Protein (L6W9M). In Gruppe L3W ist keine interhemisphärische Seitendifferenz erkennbar. Ab L6W wird diese auffällig größer. In der Gruppe L3W9M ist eine interhemisphärisch vorliegende Signifikanz mit einem Niveau von $p \leq 0,01$ zu betrachten. Ebenfalls ist erkennbar, dass die Höhe der α_2 -RD beidseits von L6W auf L6W1M zunächst leicht absinkt und darauffolgend ab L6W3M wieder ansteigt. Sie stagniert bei L6W9M links auf Höhe von K und rechts deutlich darüber. Bei der Testung der Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K konnte allerdings keine Signifikanz ermittelt werden. Das **Diagramm 138** dient zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen. Während die Werte von K, wie auch die von L3W und L6W leicht oberhalb der Nulllinie angesiedelt sind, sind fast alle Werte der nachfolgenden Gruppen deutlich im positiven Bereich und bedingen somit eine rechtsseitig höhere α_2 -RD. Bei längerer Überlebenszeit zeigt sich bei geringfügig zunehmender Streuweite eine positiver werdende Tendenz.

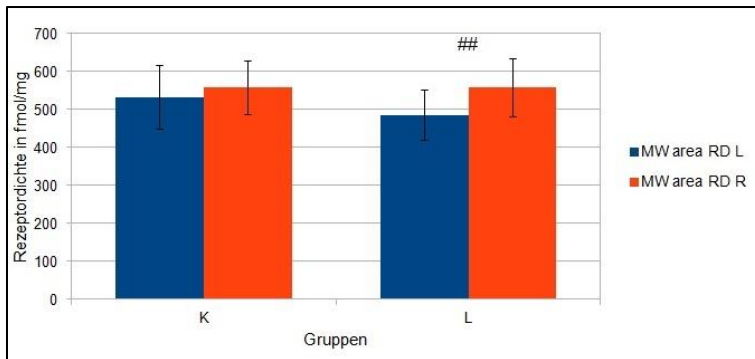


Diagramm 136: Darstellung der α_2 -RD von K und L im CPu

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = ##$.

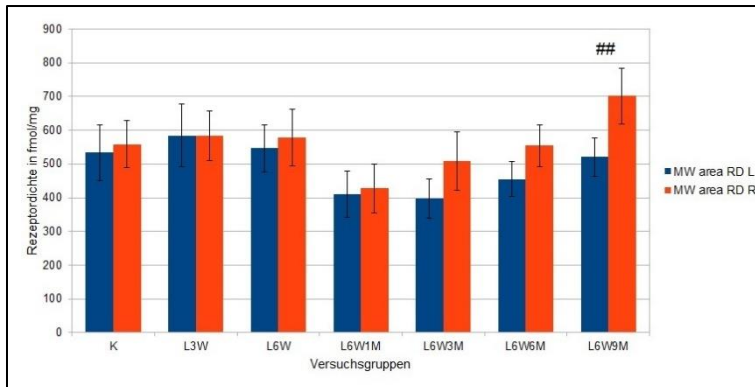


Diagramm 137: Darstellung der α_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CPu

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = ##$.

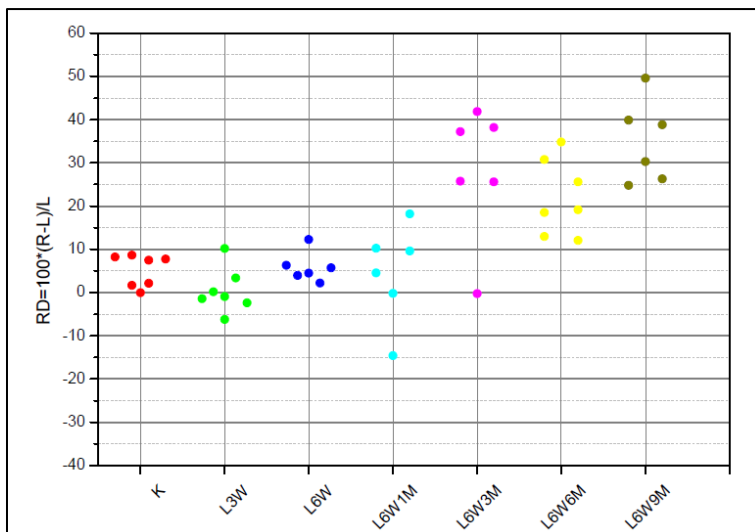


Diagramm 138: Darstellung der relativen α_2 -RD im CPu

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.4.5 Nucleus accumbens

In **Diagramm 139** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_2 -RD zunächst nach Aufteilung der Tiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=7$) links von 1069 ± 166 fmol/mg Protein bzw. rechts von 1101 ± 136 fmol/mg Protein und für L ($n=37$) links von 1115 ± 130 fmol/mg Protein bzw. rechts von 1226 ± 158 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K kommt es nicht signifikant zu einer minimalen Zunahme der RD links um 4% und rechts um 11%. Bei L liegt interhemisphärisch rechtsseitig eine nicht signifikant veränderte minimal um 10% höhere RD vor. **Diagramm 140** dient der Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, welche die Überlebenszeit des jeweiligen Tieres kennzeichnen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M). Durchweg kontinuierlich wird im Seitenvergleich bei

L rechts eine zum Teil nur leicht erhöhte α_2 -RD festgestellt. Ebenso konnten auch bei Testung beider Seiten bei L gegen die jeweilige von K keine relevanten Unterschiede ermittelt werden. Die Höhe der RD schwankt bei L links zwischen 904 fmol/mg Protein (L6W1M) und 1352 fmol/mg Protein (L6W) und rechts zwischen 1027 fmol/mg Protein (L6W1M) und 1395 fmol/mg Protein (L6W). Nachdem die generelle RD beidseits von L3W auf L6W leicht ansteigt, fällt sie von L6W auf L6W1M deutlich ab. Im **Diagramm 141** wird zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen dargestellt. Sechs von sieben Werten bei K sind leicht oberhalb der Nulllinie im positiven Bereich ansässig. Ähnlich verhalten sich auch die Werte von L. Ihnen ist ebenfalls eine homogene Verschiebung der α_2 -RD mit mäßiger Streuweite in den positiven Bereich und somit eine rechtsseitig leicht höhere RD gemein. Nur bei L6W und L6W1M liegt je ein Tier im negativen Abschnitt.

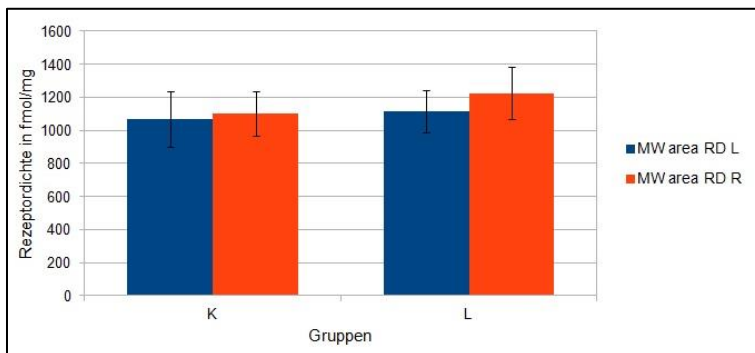


Diagramm 139: Darstellung der α_2 -RD von K und L im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

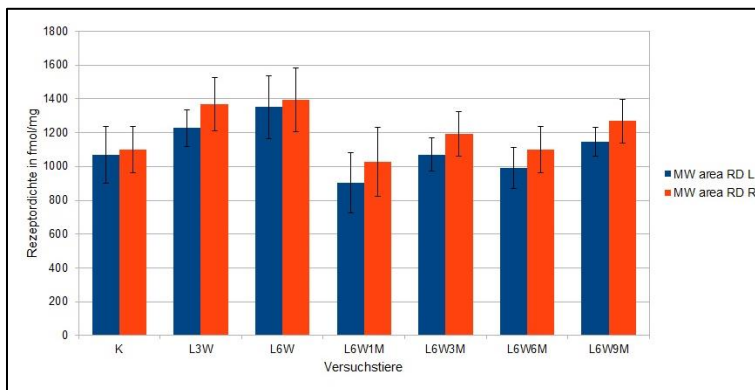


Diagramm 140: Darstellung der α_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

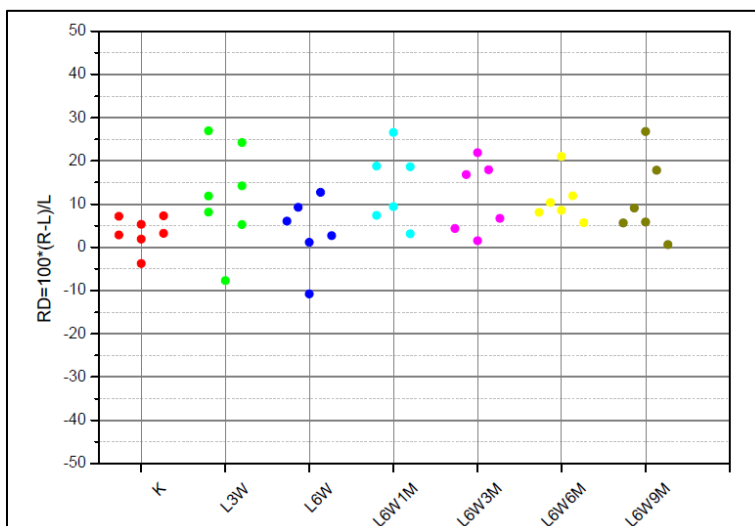


Diagramm 141: Darstellung der relativen α_2 -RD im AcB

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn rRD = 0 besteht keine Seitendifferenz. Bei rRD > 0 liegt rechts- und bei rRD < 0 linksseitig eine höhere RD vor.

6.4.6 Globus pallidus

In **Diagramm 142** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_2 -RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=7) links von 296 ± 61 fmol/mg Protein bzw. rechts von 302 ± 70 fmol/mg Protein und für L (n=33) links von 227 ± 45 fmol/mg Protein bzw. rechts von 217 ± 45 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K kommt es ohne Nachweis einer Signifikanz zu einer Abnahme der RD links um 23% und rechts um 28%. Interhemisphärisch liegen keine relevanten Änderungen vor. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen, welche die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres kennzeichnen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M und L6W9M) wird **Diagramm 143** herangezogen. In den Gruppen L3W und L6W liegt zunächst keine erkennbare interhemisphärische Differenz vor. Ähnlich verhält sich dies auch in den Gruppen L6W3M und L6W9M. Bei L6W1M und L6W6M ist eine geringere rechtsseitige α_2 -RD ohne Nachweis einer Signifikanz zu verzeichnen. Eine eindeutige Tendenz ist hier nicht erkennbar. Die Höhe der RD bei L schwankt links zwischen 163 fmol/mg Protein (L6W3M) und 322 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 133 fmol/mg Protein (L6W1M) und 319 fmol/mg Protein (L3W). Von Gruppe L3W zu L6W1M kommt es zu einem deutlichen Absinken der RD auf beiden Seiten. Diese steigt von L6W1M bis L6W9M wieder leicht an und stagniert dennoch unterhalb der α_2 -RD von K. Bei der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige von K konnten links bei L6W1M bzw. L6W3M mit $p \leq 0,05$ und bei L6W6M mit $p \leq 0,01$ und rechts bei L6W3M bzw. L6W6M mit $p \leq 0,001$ und bei L6W6M mit $p \leq 0,01$ ermittelt werden. Im **Diagramm 144** wird zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen dargestellt. Die Werte von K sind relativ homogen um die Nulllinie verteilt (vier von sieben liegen im positiven Bereich). Bei L zeigt sich ein etwas diffuses Bild. Trotz der Tatsache, dass in den Gruppen L3W und L6W9M mehr negative Werte vorliegen, ist aufgrund der relativ großen Schwankung mit deutlichen Ausreißern in den positiven Bereich keine eindeutige Seitendifferenz erkennbar. Ähnlich, ohne erkennbare Seitendifferenz, bloß reziprok verhält sich das bei L6W und L6W3M mit mehr positiven Werten. In den Gruppen L6W1M bzw. L6W6M liegen alle bzw. fünf von sieben Werten im negativen Abschnitt.

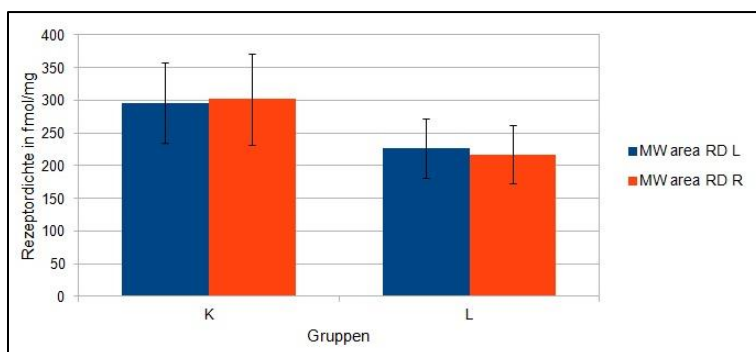


Diagramm 142: Darstellung der α_2 -RD von K und L im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

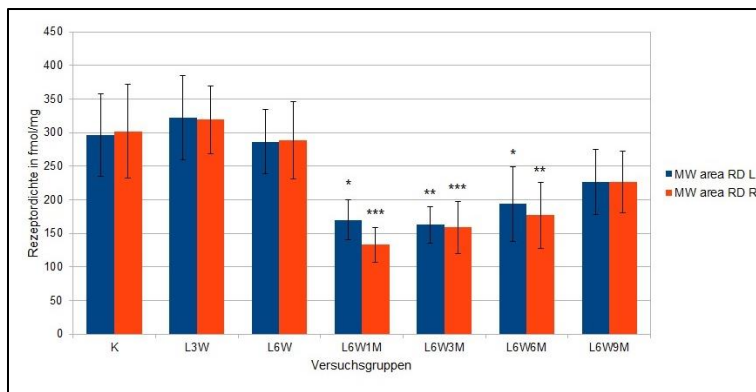


Diagramm 143: Darstellung der α_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$.

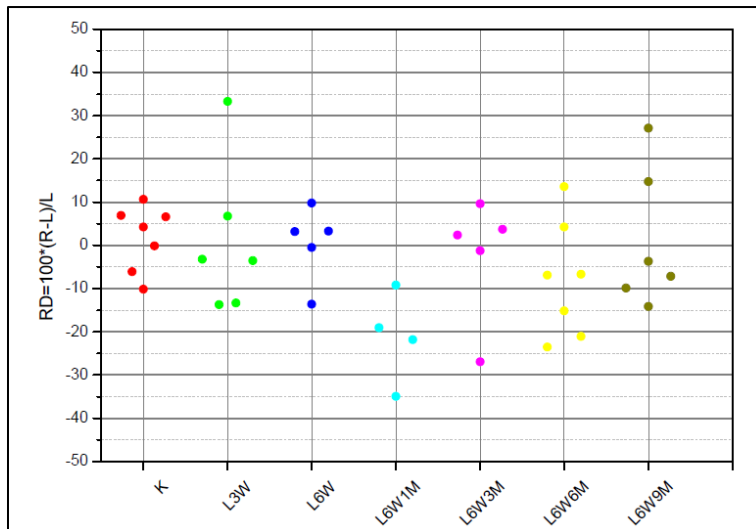


Diagramm 144: Darstellung der relativen α_2 -RD im GP

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.4.7 Substantia nigra pars compacta

In **Diagramm 145** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten α_2 -RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=7$) links von 631 ± 96 fmol/mg Protein bzw. rechts von 627 ± 97 fmol/mg Protein und für L ($n=28$) links von 575 ± 98 fmol/mg Protein bzw. rechts von 365 ± 105 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K ist eine Abnahme der RD links ohne und rechts mit Signifikanznachweis ($p \leq 0,001$) zu erkennen. Prozentual fällt die RD links um 9% und rechts um 42%. Bei L ist interhemisphärisch ein hoch signifikantes Absinken der RD um 37% auf der rechten Hemisphäre zu beobachten. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten α_2 -RD nach Aufteilung von L in sechs Versuchsgruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M), die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen, dient das **Diagramm 146**. Es zeigt sich eine homogene rechtsseitige Abnahme der RD bei mäßig großer SD. Die Höhe der α_2 -RD der Gruppen L3W, L6W, L6W6M und L6W9M schwankt gleichmäßig bei geringer SD links zwischen 607 fmol/mg Protein (L6W6M) und 673 fmol/mg Protein (L6W) und rechts zwischen 273 fmol/mg Protein (L6W9M) und 471 fmol/mg Protein (L6W). Die Höhe RD der Gruppen L6W1M (links: 473 ± 133 fmol/mg Protein, rechts: 360 ± 88 fmol/mg Protein) und L6W3M (links: 457 ± 102 fmol/mg Protein, rechts: 264 ± 68 fmol/mg Protein) ist beidseits im Vergleich zu den anderen läsierten

Gruppen etwas geringer. Interhemisphärisch ist lediglich bei L6W9M ein leicht signifikantes Absinken der RD ($p \leq 0,05$) rechtsseitig nachweisbar. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige von K konnten Signifikanzen rechts bei L6W3M $p \leq 0,001$ und bei L6W9M mit $p \leq 0,01$ ermittelt werden. Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen wird das **Diagramm 147** herangezogen. Die Werte von K homogen um die Nulllinie herum verteilt. Da die Werte aller nachfolgenden läsierten Gruppen deutlich im negativen Bereich zwischen -10% und -70% angesiedelt sind, kann eine generell rechtsseitig geringere α_2 -RD abgeleitet werden. Bei längerer Überlebenszeit zeigt sich trotz einer geringfügig zunehmenden Streuweite eine negativer werdende Tendenz der Gruppen. Aufgrund von schlechten Messbedingungen stehen in den Gruppen L6W1M, L6W6M und L6W9M weniger Tiere den Auswertungen zur Verfügung.

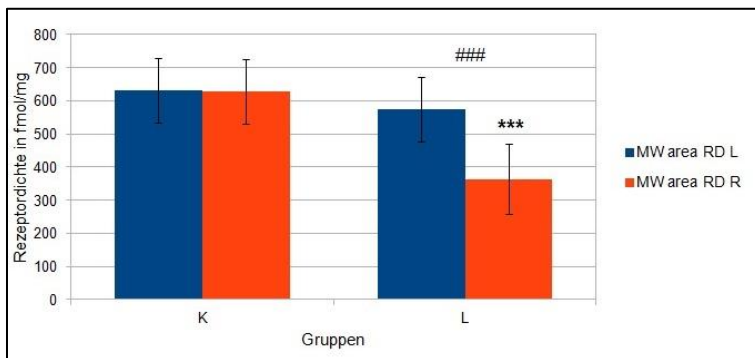


Diagramm 145: Darstellung der α_2 -RD von K und L im DG

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,001 = ###$.

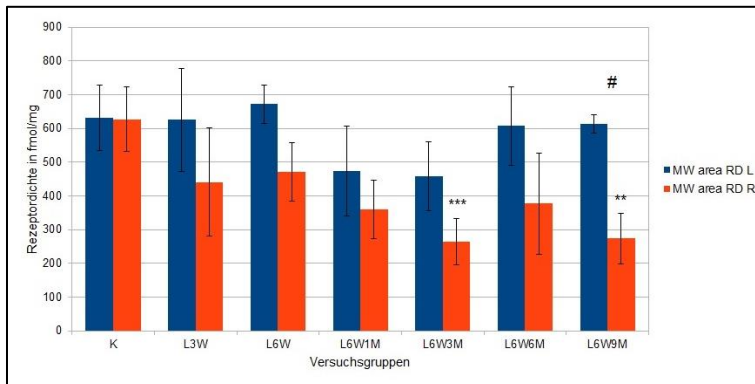


Diagramm 146: Darstellung der α_2 -RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im DG

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$. Statistisch signifikante interhemisphärische Unterschiede werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = \#$.

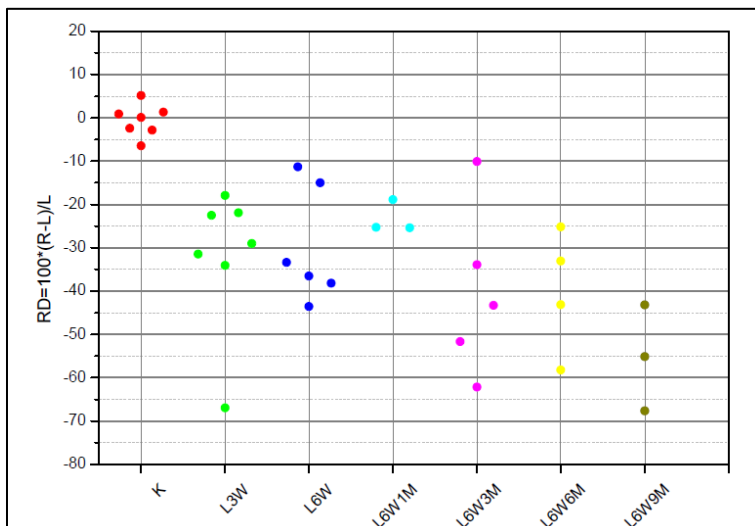


Diagramm 147: Darstellung der relativen α_2 -RD im DG

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn rRD = 0 besteht keine Seitendifferenz. Bei rRD > 0 liegt rechts- und bei rRD < 0 linksseitig eine höhere RD vor.

6.5 AMPA-Rezeptoragonist – [³H]-AMPA

6.5.1 Striatum

In **Diagramm 148** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten AMPA-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=6) links von 2507 ± 457 fmol/mg Protein bzw. rechts von 2272 ± 384 fmol/mg Protein und für L (n=41) links von 1903 ± 305 fmol/mg Protein bzw. rechts von 1977 ± 279 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K ist eine Abnahme der RD links und rechts zu erkennen. Während linksseitig die RD mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ um 24% abfällt, nimmt sie rechts nicht signifikant um 13% ab. Interhemisphärisch liegt bei K rechtsseitig eine um 9% geringfügig niedrigere RD ohne Nachweis einer signifikanten Änderung vor. L ist durch nahezu keine Unterschiede im Seitenvergleich charakterisiert. Zur Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M) die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen, wird **Diagramm 149** herangezogen. Nach Läsionierung ist von L3W auf L6W9M eine Abnahme der RD links um 40% und rechts um 34% zu betrachten. Die Höhe der RD von L schwankt generell mit recht großer SD links zwischen 1482 fmol/mg Protein (L6W9M) und 2478 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 1492 fmol/mg Protein (L6W9M) und 2274 fmol/mg Protein (L3W). Interhemisphärisch sind, trotz einer bei L3W linksseitig und bei L6W, L6W1M, L6W3M und L6W6M rechtsseitig geringfügig höheren AMPA-RD, keine Signifikanzen nachweisbar. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige von K sind signifikante Änderungen links bei L6W1M mit $p \leq 0,01$ und bei L6W6M bzw. L6W9M mit $p \leq 0,001$ errechnet worden. Zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen wird **Diagramm 150** herangezogen. Alle Werte von K sind leicht unterhalb der Nulllinie ansässig. Auch bei L3W liegt rechtsseitig eine geringere AMPA-RD bei mehr Werten im negativen Bereich vor. Bei mäßig großer Streuweite liegen die meisten/alle Versuchstiere der Gruppen L6W, L6W1M, L6W3M und L6W6M im positiven Bereich. L6W9M schwankt ohne erkennbare Seitendifferenz homogen um die x-Achse.

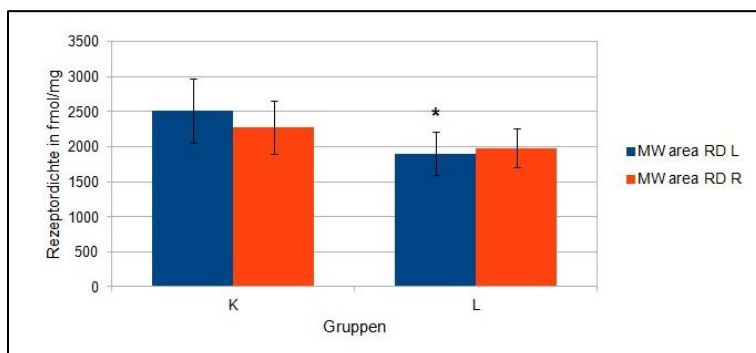


Diagramm 148: Darstellung der AMPA-RD von K und L im CPu

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$.

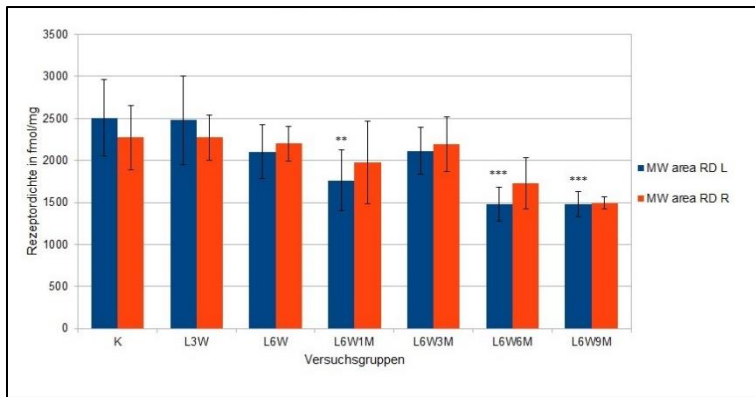


Diagramm 149: Darstellung der AMPA-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im CPu

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$, $p \leq 0,001 = ***$.

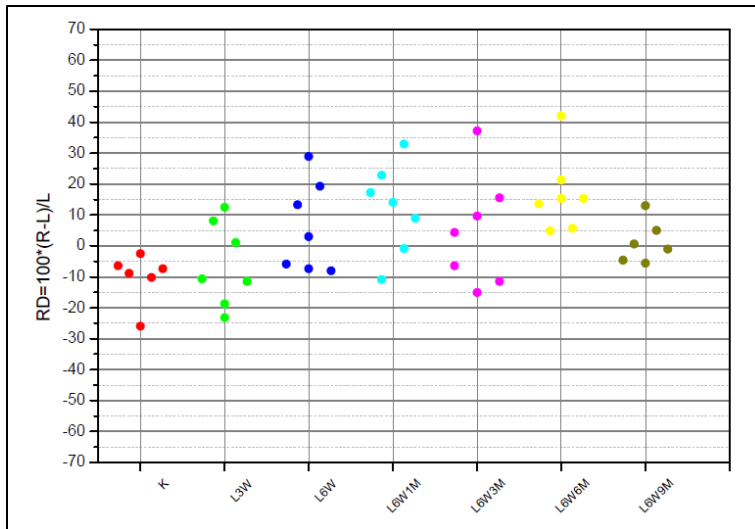


Diagramm 150: Darstellung der relativen AMPA-RD im CPu

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.5.2 Nucleus accumbens

In **Diagramm 151** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten AMPA-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=6$) links von 4156 ± 1076 fmol/mg Protein bzw. rechts von 3674 ± 427 fmol/mg Protein und für L ($n=38$) links von 2918 ± 708 fmol/mg Protein bzw. rechts von 2921 ± 698 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K ist eine Abnahme der RD links und rechts zu erkennen. Während linksseitig die AMPA-RD mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ um 30% abfällt, nimmt sie rechts ohne relevanten Änderungsnachweis um 21% ab. Interhemisphärisch liegt bei K rechtsseitig eine um 12% geringfügig niedrigere AMPA-RD ohne Nachweis einer signifikanten Änderung vor. Bei L ist nahezu kein Unterschied im Seitenvergleich sichtbar. **Diagramm 152** wird zur Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M) die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen, herangezogen. Die Höhe der RD bei L schwankt mit mäßig großer SD links zwischen 2357 fmol/mg Protein (L6W9M) und 4040 fmol/mg Protein (L3W) und rechts zwischen 2462 fmol/mg Protein (L6W9M) und 3721 fmol/mg Protein (L3W). Nach Läsion ist von L3W auf L6W9M eine Abnahme der RD links um 42% und rechts um 34% zu verzeichnen. Interhemisphärisch sind, trotz einer bei L3W linksseitig und bei L6W6M und L6W9M

rechtsseitig minimal höheren AMPA-RD, keine Signifikanzen nachweisbar. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige von K sind signifikante Änderungen links bei L6W6M mit $p \leq 0,05$ bzw. L6W9M mit $p \leq 0,01$ errechnet worden. Um die Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen beurteilen zu können, wird **Diagramm 153** herangezogen. Bei K liegen drei Werte um +10% und drei Werte um -30% schwankend. Ähnlich ist dies auch in Gruppe L3W, in welcher mehr negative als positive Werte vorliegen. In den Gruppen L6W, L6W1M und L6W3M sind keine eindeutigen Seitendifferenzen zu erkennen, obwohl bei L6W und L6W1M mehr Werte im positiven Abschnitt liegen. Ausgleichend kommen hier deutliche Ausreißer (bis ca. -60) in den negativen Abschnitt hinzu. L6W6M und L6W9M sind hingegen mit mehr Werten oberhalb der Nulllinie ansässig.

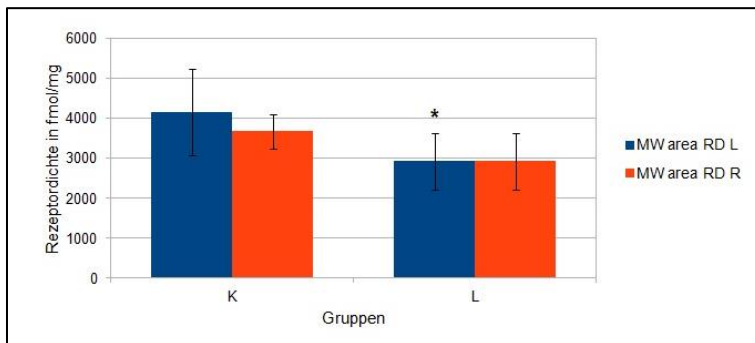


Diagramm 151: Darstellung der AMPA-RD von K und L im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$.

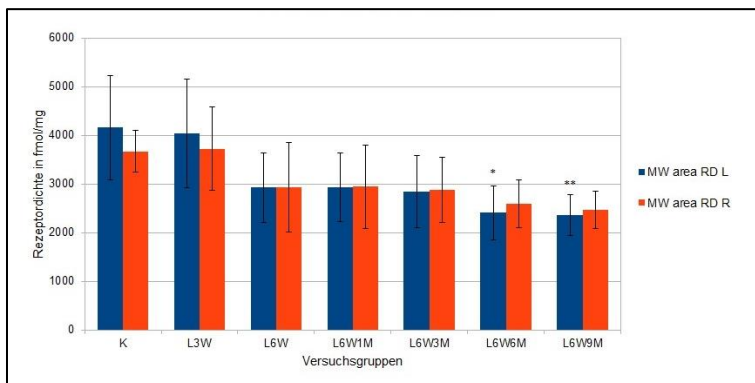


Diagramm 152: Darstellung der AMPA-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im AcB

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,05 = *$, $p \leq 0,01 = **$.

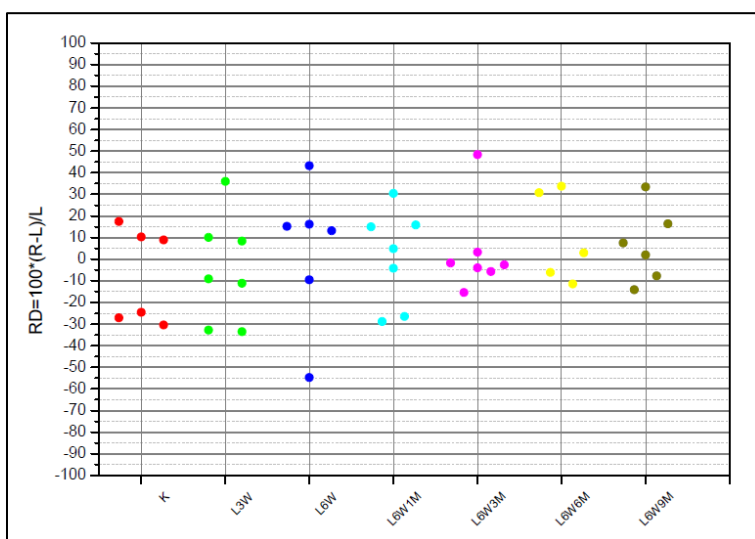


Diagramm 153: Darstellung der relativen AMPA-RD im AcB

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.5.3 Globus pallidus

In **Diagramm 154** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten AMPA-RD zunächst nach Aufteilung der Versuchstiere in die Untersuchungsgruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K (n=6) links von 558 ± 71 fmol/mg Protein bzw. rechts von 550 ± 100 fmol/mg Protein und für L (n=39) links von 475 ± 70 fmol/mg Protein bzw. rechts von 509 ± 70 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K ist eine geringe nicht signifikante Abnahme der AMPA-RD links 15% und rechts um 8% sichtbar. Interhemisphärisch ist, während bei K keine relevante Änderung vorliegt, bei L ein rechtsseitig leichter unmaßgeblicher Anstieg der AMPA-RD um 7% zu verzeichnen. **Diagramm 155** wird zur Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Untergruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M) die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Versuchstieres stehen, herangezogen. Die Höhe der AMPA-RD von L schwankt mit geringer SD links zwischen 371 fmol/mg Protein (L6W9M) und 587 fmol/mg Protein (L6W3M) und rechts zwischen 415 fmol/mg Protein (L6W1M) und 618 fmol/mg Protein (L6W3M). Interhemisphärisch sind, trotz einer bei L6W, L6W3M, L6W6M und L6W9M rechtsseitig minimal höheren RD, keine Signifikanzen nachweisbar. Es zeigt sich generell ein leicht diffuses Bild ohne eindeutig erkennbare Tendenzen bezüglich einer Seitendifferenz. Bei Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Hemisphäre von K sind signifikante Veränderungen links bei L6W9M mit $p \leq 0,01$ errechnet worden. **Diagramm 156** wird zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Versuchsgruppen herangezogen. Die Werte für K befinden sich bis auf einen Ausreißer homogen nahe an der x-Achse. Auch L3W und L6W1M liegen gleichmäßig um die Nulllinie ohne erkennbare Seitendifferenz verteilt. Die meisten Werte der Gruppen L3W, L6W3M, L6W6M und L6W9M sind im positiven Bereich ansässig. Die Werte aller Versuchsgruppen schwanken mäßig und liegen zwischen max. -25% und +40%.

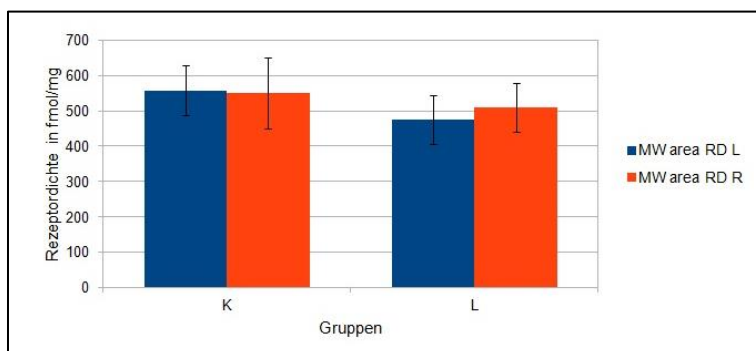


Diagramm 154: Darstellung der AMPA-RD von K und L im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

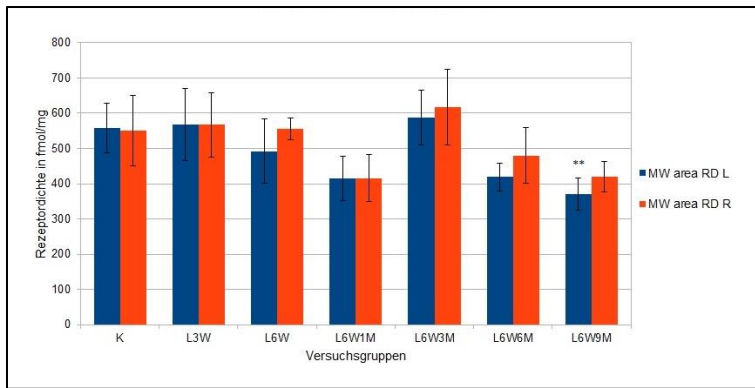


Diagramm 155: Darstellung der AMPA-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im GP

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede der Testung beider Hemisphären von L gegen die jeweilige Seite von K werden angezeigt durch $p \leq 0,01 = **$.

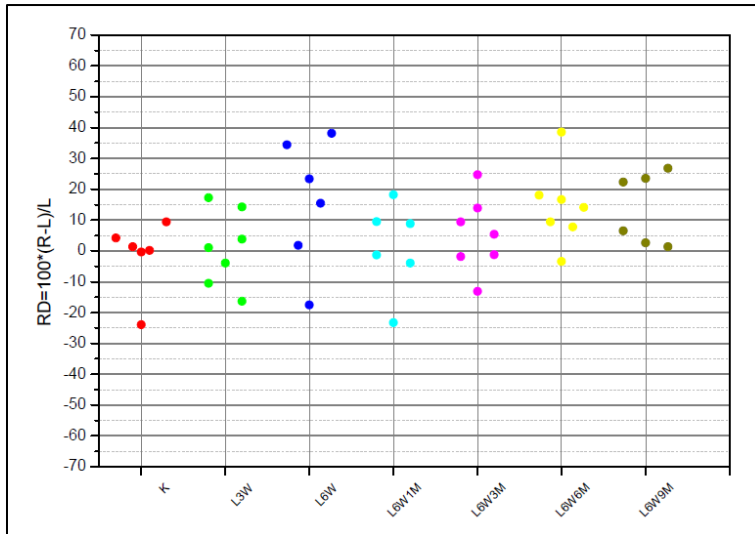


Diagramm 156: Darstellung der relativen AMPA-RD im GP

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier.

Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

6.5.4 Tuberculum olfactorium

In **Diagramm 157** wird die Höhe der mittleren flächengewichteten AMPA-RD zunächst nach Aufteilung der Tiere in die Gruppen K und L dargestellt. Zu entnehmen ist eine RD für K ($n=4$) links von 2942 ± 1007 fmol/mg Protein bzw. rechts von 2579 ± 1045 fmol/mg Protein und für L ($n=29$) links von 2449 ± 760 fmol/mg Protein bzw. rechts von 3109 ± 1356 fmol/mg Protein. Bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K ist bei starker SD-Schwankung nicht signifikant links eine Abnahme der AMPA-RD um 17% und rechts eine Zunahme der RD um 21% sichtbar. Auch interhemisphärisch ist trotz vorhandener Seitenunterschiede keine Signifikanz nachzuweisen. Die RD ist rechts bei K um 12% geringer und bei L um 27% höher.

Diagramm 158 wird zur Darstellung der mittleren flächengewichteten RD nach Aufteilung von L in sechs Gruppen (L3W, L6W, L6W1M, L6W3M, L6W6M, L6W9M) die kennzeichnend für die Überlebenszeit des jeweiligen Tieres stehen, herangezogen. Die Höhe der AMPA-RD bei L liegt links zwischen 1398 fmol/mg Protein (L6W9M) und 3135 fmol/mg Protein (L6W) und rechts zwischen 1898 fmol/mg Protein (L6W9M) und 4258 fmol/mg Protein (L6W). Deutlich zu erkennen ist ohne nachweisbare signifikante Änderung interhemisphärisch eine rechts erhöhte RD bei L. Bei Testung beider Seiten von L gegen die jeweilige von K wurden keine signifikanten Veränderungen errechnet. Aufgrund von schwierigen Messbedingungen, konnte bei L6W links und bei L6W9M rechts jeweils nur ein Tier der Auswertung unterzogen werden.

Beide Gruppen wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Das **Diagramm 159** spiegelt zur Beurteilung der Streuung rechts- und linksseitiger Differenzen der rRD der einzelnen Gruppen eine extrem große Streuweite der Werte von max. -65% bis +115% wieder. Während K je zwei Werte im positiven und negativen Abschnitt besitzt, liegen die Werte der anderen Gruppen zumeist im positiven Bereich und zeigen somit eine rechtsseitig höhere RD auf. Generell standen der Auswertung aufgrund von schlechten Messbedingungen deutlich weniger Tiere zur Verfügung. Dies spiegelt sich in den Gruppen L6W und L6W9M wieder. Nur bei je einem Tier konnten beide Seiten vergleichbar gemessen werden.

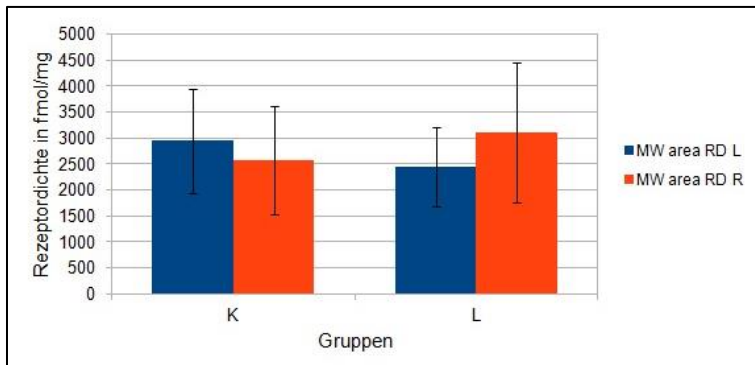


Diagramm 157: Darstellung der AMPA-RD von K und L im Tul

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben.

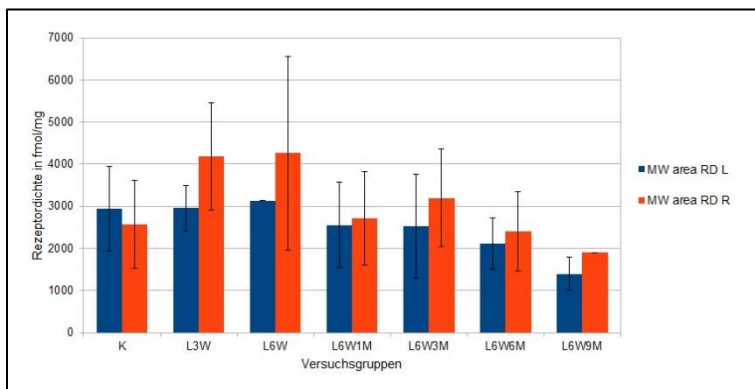


Diagramm 158: Darstellung der AMPA-RD von K und L unterschiedlicher Überlebenszeit im Tul

Alle Daten einer Gruppe werden als MW \pm SD angegeben. Statistisch nicht auswertbar.

Die Gruppen L6W und L6W9M wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

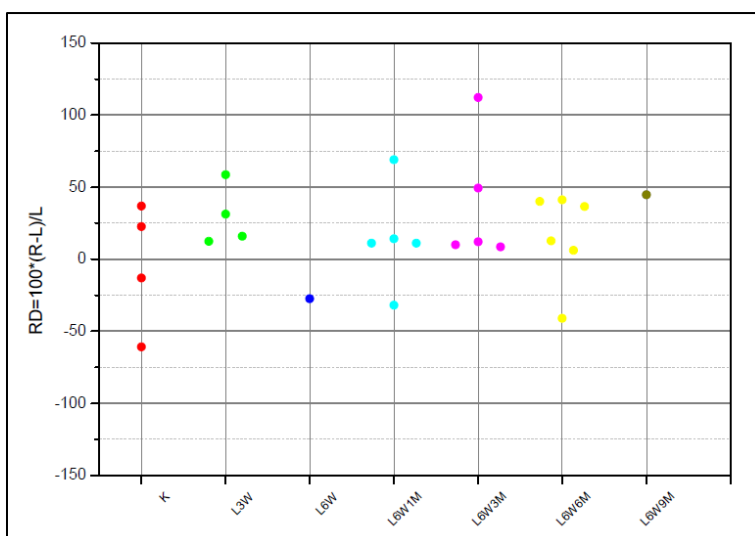


Diagramm 159: Darstellung der relativen AMPA-RD im Tul

Alle Punkte einer Farbe verkörpern eine Versuchsgruppe. Jeder Punkt steht für ein Versuchstier. Wenn $rRD = 0$ besteht keine Seitendifferenz. Bei $rRD > 0$ liegt rechts- und bei $rRD < 0$ linksseitig eine höhere RD vor.

7 Bild- und Tabellenanhang

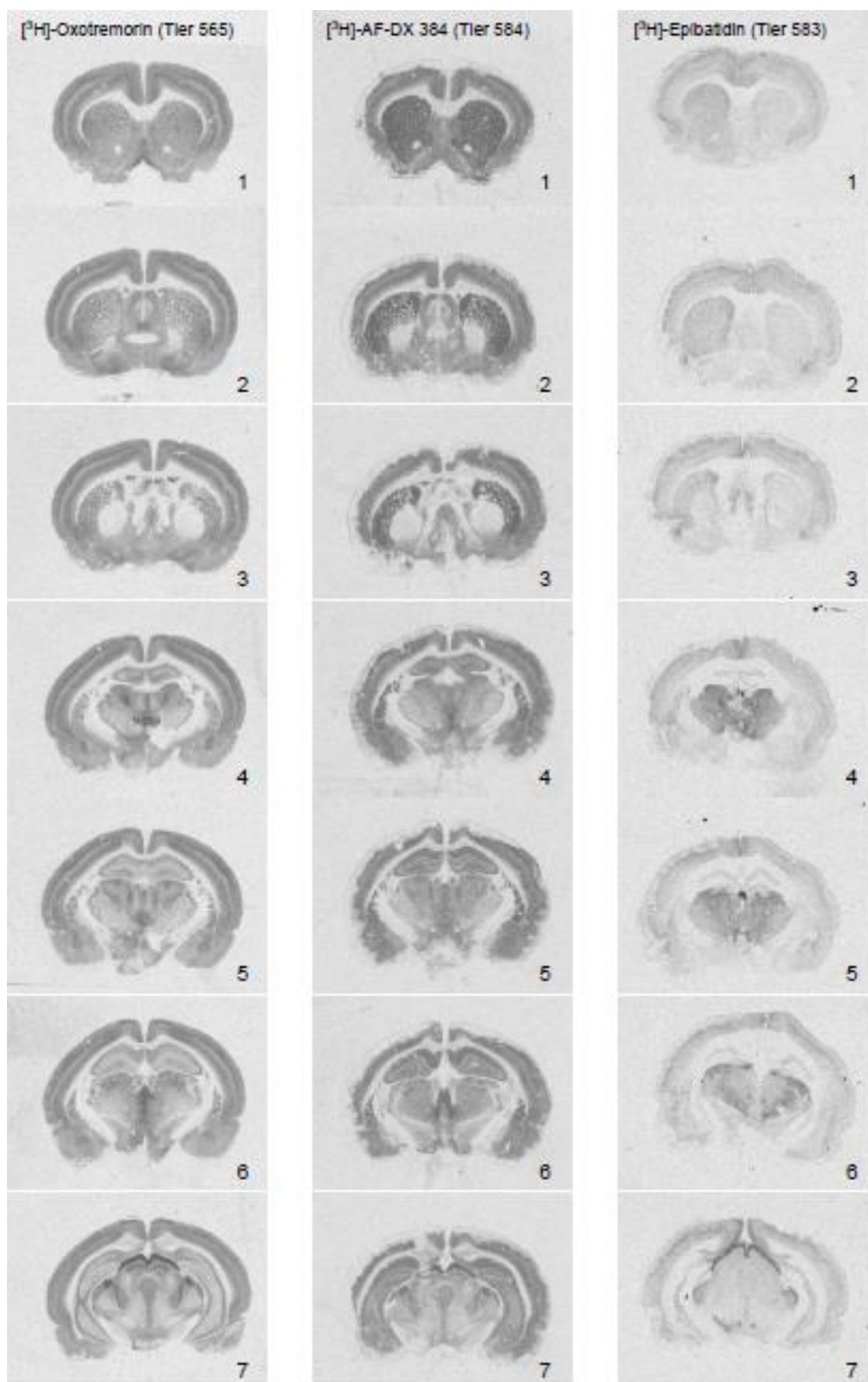


Abbildung 9: Autoradiographische Bilder von rostral nach kaudal (Teil 1)

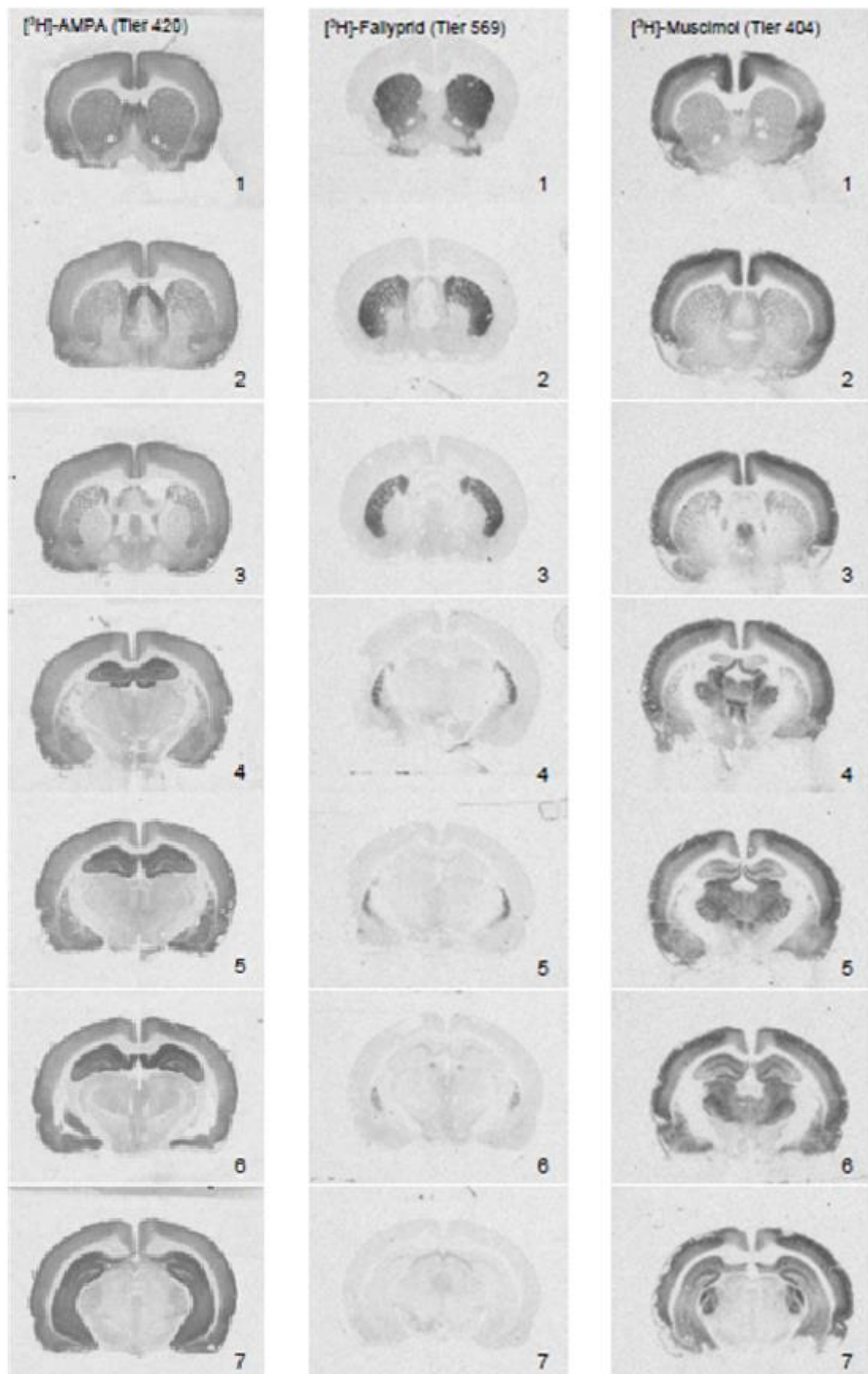


Abbildung 10: Autoradiographische Bilder von rostral nach kaudal (Teil 2)

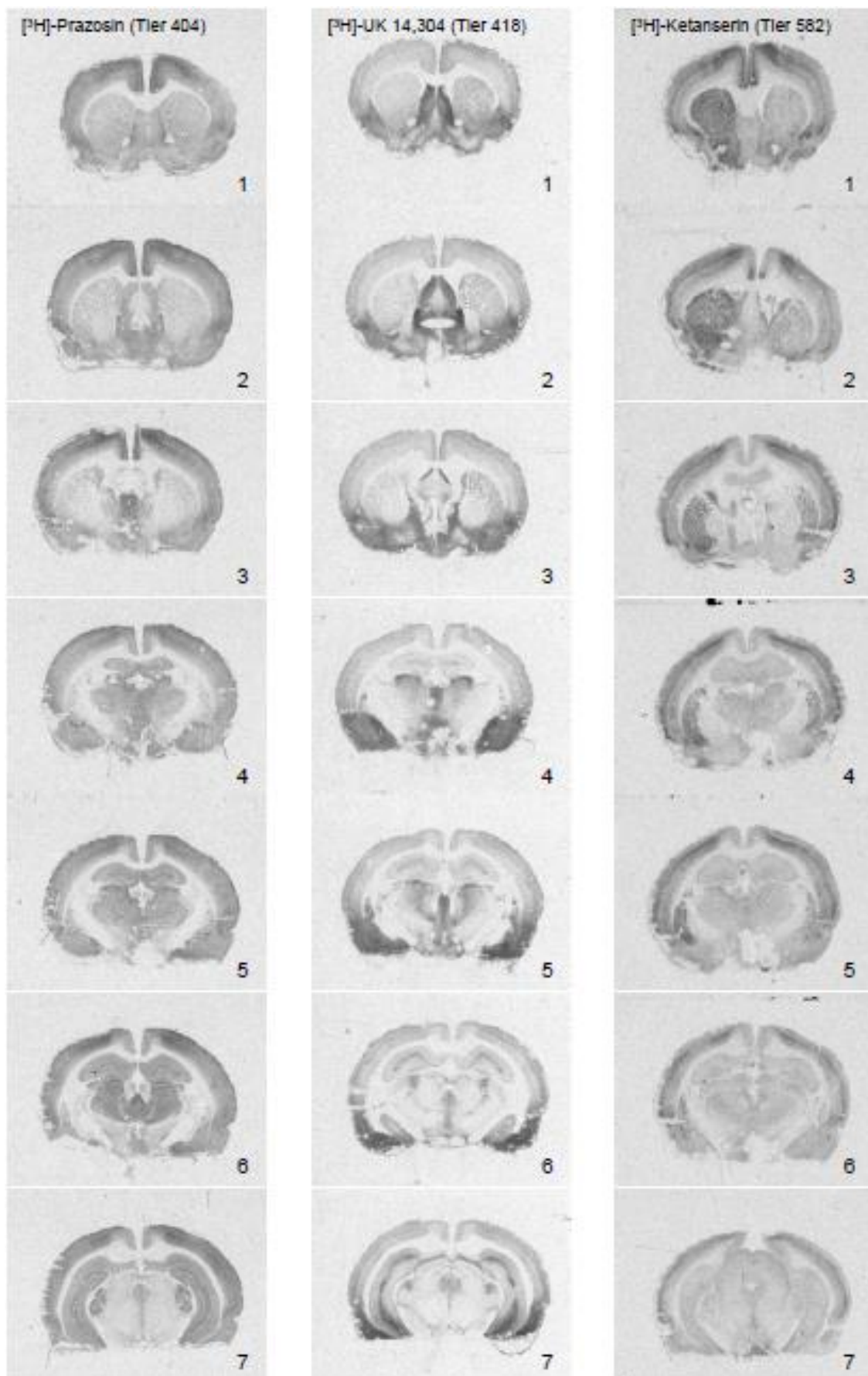


Abbildung 11: Autoradiographische Bilder von rostral nach kaudal (Teil 3)

Tabelle 3: Einteilung der Versuchstiere

Gruppe	Behandlung	Überlebenszeit/ Alter	Bezeichnung	n
K	Unbehandelte Kontrolle	300 g Körpergewicht + 6 Wochen	K	7
L	6-OHDA (bei 300 g Körpergewicht)	3 Wochen (nach 6-OHDA)	L3W	7
		6 Wochen (nach 6-OHDA)	L6W	7
		6 Wochen + 1 Monat (nach 6-OHDA)	L6W1M	7
		6 Wochen + 3 Monate (nach 6-OHDA)	L6W3M	7
		6 Wochen + 6 Monate (nach 6-OHDA)	L6W6M	7
		6 Wochen + 9 Monate (nach 6-OHDA)	L6W9M	6

Tabelle 4: Rezeptorspezifische Inkubationsbedingungen der titriummarkierten Liganden

[³ H]-Ligand [Konz.]	Kompetitor [Konz.]	Inkubationspuffer (IP)	Vorinkubation	Hauptinkubation	Waschvorgang
Oxotremorin [1,7 nM]	Carbachol [10 µM]	20 mM Hepes-Tris (pH 7,5) + 10 mM MgCl ₂	20 min im IP bei 22°C	60 min im IP bei 22°C	2 x 2 min im IP bei 4°C 1 sek in aqua dest.
AF-DX 384 [5 nM]	Atropinsulfat [100 µM]	Modifizierter Krebs- puffer (pH 7,4) (4,7 nM KCl; 120 mM NaCl; 1,2 mM MgSO ₄ ; 1,2 mM KH ₂ PO ₄ ; 5,6 mM D-Glucose; 25 mM NaHCO ₃ ; 2,5 mM CaCl ₂)	15 min im IP bei 22°C	60 min im IP bei 22°C	3 x 4 min im IP bei 4°C 1 sek in aqua dest.
Epibatidin [0,11 nM]	Nicotin [100 µM]	15 mM Hepes (pH 7,5) + 120 mM NaCl + 5,4 mM KCl + 0,8 mM MgCl ₂ + 1,8 mM CaCl ₂	20 min im IP bei 22°C	90 min im IP bei 4°C	5 min im IP bei 4°C 1 sek in aqua dest.
Fallyprid [4 nM]	Haloperidol [10 µM]	50 mM Tris-HCl (pH 7,4) + 5 mM KCl + 120 mM NaCl	30 min im IP bei 22°C	60 min im IP bei 37°C	2 x 2 min im IP bei 4°C 1 sek in aqua dest.
Muscimol [7,7 nM]	GABA [10 µM]	50 mM Tris-Citrat (pH 7,0)	3 x 5 min im IP bei 4°C	40 min im IP bei 4°C	3 x 3 sek im IP bei 4°C 1 sek in aqua dest.
Prazosin [0,09 nM]	Phentolaminmesylat [10 µM]	50 mM Na/K-Phos- phat-puffer (pH 7,4)	15 min im IP bei 22°C	60 min im IP bei 22°C	2 x 5 min im IP bei 4°C 1 sek in aqua dest.
UK 14,304 [0,64 nM]	Phentolaminmesylat [10 µM]	50 mM Tris-HCl (pH 7,7) + 100 µM MnCl ₂	15 min im IP bei 22°C	90 min im IP bei 22°C	5 min im IP bei 4°C 1 sek in aqua dest.
Ketanserin [1,14 nM]	Miranserin [10 µM]	170 mM Tris-HCl (pH 7,7)	30 min im IP bei 22°C	120 min im IP bei 22°C	2 x 10 min im IP bei 4°C 3 x 1 sek in aqua dest.

AMPA [10 nM]	Quisqualat [10 µM]	50 nM Tris-Acetat (pH 7,2) + 100 mM KSCN	3 x 10 min im IP bei 4°C	45 min im IP bei 4°C	4 x 4 sek im IP bei 4°C 2 x 2 sek in 2,5% Glutaraldehyde in Aceton
------------------------	-----------------------	------------------------------------------------	-----------------------------	-------------------------	--------------------------------------------------------------------------------

Tabelle 5: Experimentell ermittelte Konstanten der zehn verschiedenen Liganden

[³H]-Ligand	SA (Ci/ mmol)	Kd (nM)	L (nM)
Oxotremorin	78,6	1,70	1,65
AF-DX 384	106,5	5,00	5,07
Epibatidin	55,8	0,11	0,11
Fallyprid	38,0	0,50	2,80
Muscimol	35,6	7,70	7,74
Prazosin	85,3	0,09	0,09
UK 14,304	54,1	0,64	0,63
Ketanserin	53,4	1,14	1,14
AMPA	47,8	10,00	9,68

Tabelle 6: Auflistung der mittleren flächengewichteten RD von K und L aller Rezeptoren (MW \pm SD)

	³ H-Ligand	Oxotremorin	AF-DX 384	Epibatidin	Fallyprid	Muscimol	Prazosin	UK 14,304	Ketanserin	AMPA
	Tul				719 \pm 68 797 \pm 67					2449 \pm 760 3109 \pm 1356
	Cl								1409 \pm 117 1308 \pm 93	
	fr			704 \pm 109 653 \pm 106						
	MHb			2453 \pm 351 2343 \pm 271						
	LHb			307 \pm 43 268 \pm 31	252 \pm 109 239 \pm 103					
	STh			172 \pm 20 141 \pm 27	174 \pm 37 153 \pm 47		386 \pm 49 368 \pm 55		260 \pm 48 235 \pm 32	
	SN	358 \pm 46 281 \pm 54	389 \pm 43 314 \pm 42	570 \pm 54 73 \pm 21	368 \pm 79 92 \pm 35		338 \pm 41 336 \pm 39	575 \pm 98 365 \pm 105	495 \pm 88 295 \pm 48	
	DG	415 \pm 33 419 \pm 38	1121 \pm 143 1133 \pm 134	108 \pm 14 104 \pm 15	70 \pm 14 66 \pm 16	1962 \pm 178 1895 \pm 178	400 \pm 32 425 \pm 33	508 \pm 66 497 \pm 68	377 \pm 20 373 \pm 21	5819 \pm 659 5921 \pm 681
	CA1	779 \pm 71 800 \pm 78	2062 \pm 260 2104 \pm 248	56 \pm 13 51 \pm 12	104 \pm 13 97 \pm 17	1920 \pm 196 1875 \pm 168	363 \pm 30 404 \pm 29	612 \pm 99 593 \pm 89	341 \pm 22 336 \pm 17	6766 \pm 738 7023 \pm 777
	GP	70 \pm 11 73 \pm 9	133 \pm 17 134 \pm 17	107 \pm 19 84 \pm 19	138 \pm 23 151 \pm 24	427 \pm 108 250 \pm 80	107 \pm 17 110 \pm 16	227 \pm 45 217 \pm 45	202 \pm 27 191 \pm 19	475 \pm 70 509 \pm 70
	AcB	821 \pm 120 786 \pm 94	3259 \pm 354 2861 \pm 334	311 \pm 35 151 \pm 25	986 \pm 109 1109 \pm 148	1139 \pm 110 1007 \pm 121	309 \pm 29 326 \pm 38	1115 \pm 130 1226 \pm 158	1095 \pm 96 652 \pm 58	2918 \pm 708 2921 \pm 698
	CPu	908 \pm 68 860 \pm 70	3039 \pm 194 2584 \pm 192	316 \pm 24 134 \pm 21	1552 \pm 84 1987 \pm 159	998 \pm 113 873 \pm 87	198 \pm 18 204 \pm 18	486 \pm 66 559 \pm 77	998 \pm 50 506 \pm 29	1903 \pm 305 1977 \pm 279
	S	1271 \pm 85 1244 \pm 95	1678 \pm 132 1746 \pm 148	283 \pm 26 247 \pm 25	106 \pm 13 86 \pm 11	2095 \pm 362 2248 \pm 432	444 \pm 25 503 \pm 37	691 \pm 69 708 \pm 77	683 \pm 68 722 \pm 49	2309 \pm 347 2502 \pm 414
	M	1213 \pm 103 1228 \pm 112	1741 \pm 179 1720 \pm 155	325 \pm 32 296 \pm 32	94 \pm 15 86 \pm 14	2400 \pm 322 2433 \pm 338	577 \pm 69 644 \pm 79	671 \pm 73 786 \pm 81	941 \pm 64 980 \pm 73	2750 \pm 482 2834 \pm 509
	CG	1148 \pm 86 1140 \pm 86	1789 \pm 150 1780 \pm 150	404 \pm 39 344 \pm 40	97 \pm 16 90 \pm 16	2538 \pm 395 2583 \pm 410	558 \pm 47 622 \pm 59	732 \pm 82 833 \pm 77	826 \pm 90 837 \pm 99	2763 \pm 416 2801 \pm 394
	K L		K L	K L	K L	K L	K L	K L	K L	K L

8 Veröffentlichungen

Posterbeiträge

van Bonn S., Mann T., Schmitt O., Hawlitschka A., Cremer M., Zilles K., Wree A.

Multiple changes of receptor binding sites in the 6-OHDA-hemiparkinson-modell of rats

(111. Treffen der Deutschen Anatomischen Gesellschaft, 21.09.2016 - 24.09.2016 in Göttingen)

Hellfritsch A., van Bonn S., Mann T., Schmitt O., Hawlitschka A., Cremer M., Zilles K., Wree A.

Densities of adenosine and adrenergic receptors in hemiparkinsonian rat following botulinum neurotoxin-a injection

(111. Treffen der Deutschen Anatomischen Gesellschaft, 21.09.2016 - 24.09.2016 in Göttingen)

Publikationen in Arbeit

Mann T., Zilles K., Vollmer F., Knoll K., van Bonn S., Hellfritsch A., Cremer M., Schmitt O., Hawlitschka A., Wree A.

Glutamate, GABA and adenosine neurotransmitter receptor densities in the striatum of hemiparkinsonian rats following Botulinum neurotoxin-A injection

Mann T., Zilles K., van Bonn S., Findeisen J., Joost S., Scheel M., Sabarini S., Cremer M., Schmitt O., Hawlitschka A., Wree A.

Comprehensive analyses of multiple neurotransmitter receptor densities in various brain regions of hemiparkinsonian rats

9 Thesen

- PD ist eine der häufigsten Erkrankungen des ZNS.
- Ursächlich für motorische und nicht-motorische Symptome sind neben der Deafferenzierung dopaminerger Zellen in der SNc und dem Hypercholinismus im CPu komplexe Prozesse einer multisystemisch vorliegenden Degeneration im Gehirn.
- Eine neuronale Dynamik bedingt Veränderungen in Transmittersystemen multipler, primär nicht oder nur indirekt an der motorischen Verarbeitung beteiligten Gebiete des Gehirns, des Hirnstammes, des Rückenmarks und des peripheren Nervensystems.
- Nicht-dopaminerge Systeme haben einen entscheidenden Einfluss auf die molekulare Pathologie von PD.
- Die Untersuchung der nicht-dopaminergen Systeme kann zu einer besseren Entwicklung von neuen therapeutischen Strategien verhelfen.
- Der therapeutische Fokus sollte auf die Optimierung von symptomatischen, anti-dyskinetischen, neuroprotektiven und neuroregenerativen Therapiemöglichkeiten gelegt werden.
- Die experimentelle Nutzung des 6-OHDA-Rattenmodells gilt als etabliertes Verfahren zur Darstellung eines fortgeschrittenen Stadiums von PD.
- Das 6-OHDA-Modell schafft verhaltens- und kontextunabhängige Interpretationsmöglichkeiten und ermöglicht Rückschlüsse auf komplexe neurodegenerative Prozesse, die Beeinträchtigung kognitiver Systeme und die Beziehung struktureller bzw. funktioneller Verbindungen zu ziehen.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, Sara Maria van Bonn, geboren am 19.04.1994 in Wismar, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel

„Multiple Veränderungen der Rezeptorbindungsstellen in den Strukturen der Basalganglienschleife von Hemiparkinson-Ratten“

selbständig, ohne die unzulässige Hilfe dritter Personen verfasst habe. Dazu habe ich keine anderen, als die in der Arbeit genannten Quellen und Hilfsmitteln verwendet.

Ich versichere, dass diese Arbeit vorher weder in der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock, noch einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung zum Zwecke der Promotion eingereicht wurde.

Rostock, Dezember 2017

Sara Maria van Bonn

Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wree für die vertrauensvolle Annahme als Doktorandin, der Bereitstellung des interessanten Promotionsthemas und der herzlichen und intensiven Begleitung bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Zilles, welcher zusammen mit Prof. Dr. Wree das Projekt entworfen und geplant hat und in dessen Labor in Jülich die Bindungsreaktionen durchgeführt wurden.

Ich danke Herrn Dr. Hawlitschka für die Durchführung der Apomorphin-induzierten Rotationstests, ebenso wie den Mitarbeitern der Labore in Rostock und Jülich für das Schneiden der Gehirne, für die Inkubation mit [^3H]-markierten Liganden und für die weitere Aufarbeitung der Folien (M. Cremer, F. Winzer, S. Lehmann, S. Wilms, S. Buller, J. Bausch, S. Krause und A. Börner). Diese Zuarbeit war Grundlage für diese Dissertation.

Für die Einführung in die Analysestrategien und seinem technischen Know-how möchte ich Herrn Prof. Dr. Schmitt danken.

Ganz herzlichen Dank widme ich Frau Mann. Ohne den konstruktiven Austausch, die zahlreichen fachlichen Anregungen, der Mühe, Geduld und der guten Stimmung im Büro wäre die Erstellung der Arbeit nicht möglich gewesen!

Mein persönlicher Dank gilt meiner Mutter für ihren Beistand, ihre Ermutigung und ihren Glauben an mich.

Danke!

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	van Bonn
Vorname	Sara Maria
Geburtsdatum	19.04.1994
Geburtsort	Wismar
Anschrift	Schulstraße 8, 18057 Rostock
Tel.	0176-65182959
E-Mail	sara-maria@gmx.de
Staatsangehörigkeit	deutsch

Bildungsweg

2000 – 2004	Rudolf-Tarnow-Grundschule Wismar
2004 – 2012	Gerhart-Hauptmann-Gymnasium Wismar
Seit 10/2012	Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock 09/2014 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 10/2017 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2014 – 12/2017	Forschungsarbeit am Institut für Anatomie, Arbeitsgruppe Neuroregeneration, der Universität Rostock, Leiter und Betreuer: Prof. Dr. A. Wree

Klinische Erfahrung

16.02. – 17.03.2015	Famulatur: Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“, Rostock
10.08. – 24.08.2015	Famulatur: Universitätsfrauenklinik und Poliklinik, Rostock
25.08. – 08.09.2015	Famulatur: Zentrum für Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie, Universitätsmedizin Rostock
09.09. – 23.09.2015	Famulatur: Radiologische Praxis am Klinikum Südstadt Rostock (Herr Dr. Voigt)
15.02. – 29.02.2016	Famulatur: Allgemeinchirurgische Facharztpraxis, Yves Demandt, Rostock
01.08. – 31.08.2016	Famulatur: Praxiszentrum für Diabetologie, Endokrinologie und hausärztliche Innere Medizin (DIABENDO), Rostock
Ab 11/2017	PJ (1. Tertial): Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie „Otto Körner“, Rostock